Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

# Cyclisches Adenosin –3′, 5′ Monophosphat im Plasma von Normalpersonen und bei endokrinologischen Erkrankungen unterschiedlicher Genese

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dieter Kindler
aus Urach

1980

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

# Cyclisches Adenosin –3′, 5′ Monophosphat im Plasma von Normalpersonen und bei endokrinologischen Erkrankungen unterschiedlicher Genese

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dieter Kindler
aus Urach

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. A. E. Schindler
(Professor Dr. H. A. Hirsch)

---

Gedruckt bei Fa. H.–J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Vor dem Kreuzberg 25, 7400 Tübingen

*Für Gabriele*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0063

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1 ) E I N F Ü H R U N G

2 ) M A T E R I A L U N D M E T H O D E

3 ) E R G E B N I S S E

3.1: Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma während des Menstruationszyklus.

3.2: Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei monophasischen BT's unterschiedlicher Genese.

3.22 Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei Patientinnen unter starkem Stress.

3.3: Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Medikation mit Ovanon $^{R}$, Ovulen $^{R}$ und Kombiquens $^{R}$.

3.4: Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion mit HMG und HCG.

3.5: Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion mit LRH/TRH.

3.6: Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Clomiphenbehandlung.

3.7: Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion einer hohen Östrogendosis um die Zyklusmitte ( "morning after" Injektion).

3.8: Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Behandlung mit dem Prolaktinhemmer CB 154.

3.9: Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei Hirsutismus unter Medikation mit Androcur $^{R}$ / Progynon C$^{R}$.

3.10 Circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma bei Normalpersonen und bei endokrinologischen Erkrankungen unterschiedlicher Genese mit und ohne Therapie.

4 ) D I S K U S S I O N

5 ) Z U S A M M E N F A S S U N G

6 ) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

L E B E N S L A U F

Abkürzungen:

| | |
|---|---|
| c-AMP | : Cyclisches Adenosin - 3'- 5'- Monophosphat |
| BT | : Basaltemperatur |
| HMG | : Human Menopausal Gonadotropin |
| HCG | : Human Chorionic Gonadotropin |
| LH | : Luteinisierendes Hormon |
| FSH | : Follikelstimulierendes Hormon |
| $E_2$ | : Östradiol |
| Prog | : Progesteron |
| TSH | : Thyreoideastimulierendes Hormon |
| LRH | : Luteotropin Releasing Hormon |
| TRH | : Thyreotropin Releasing Hormon |
| Prol | : Prolaktin |
| ACTH | : Adrenocorticotropes Hormon |
| PG $E_1$ | : Prostaglandin $E_1$ |
| PG $E_2$ | : Prostaglandin $E_2$ |
| c-GMP | : Cyclisches Guanosin 3'- 5'- Monophosphat |
| PIF | : Prolaktin Inhibiting Faktor |
| NNR | : Nebennierenrinde |
| HVL | : Hypophysenvorderlappen |
| $T_4$ | : Thyroxin |
| $T_3$ | : Trijodthyronin |
| Ca | : Calzium |
| Zn | : Zink |
| Mg | : Magnesium |
| ATP | : Adenosintriphosphat |
| pmol | : Pikomol |
| ml | : Milliliter |
| $\bar{x}$ | : arithmetisches Mittel |
| $S_D$ | : Standardabweichung |
| n | : Anzahl der Fälle |
| LP | : letzte Periode |
| V.a. | : Verdacht auf |
| Z.n. | : Zustand nach |
| ug | : Mikrogramm |
| ng | : Nanogramm |
| pg | : Pikogramm |

| | |
|---|---|
| Inj. | : Injektion |
| biph. | : biphasisch |
| Med. | : Medikation |
| pos. | : positiv |
| neg. | : negativ |
| mono | : monophasisch |
| Z. Tg | : Zyklustag |
| PbNr | : Probenummer |
| Abn. Tg | : Abnahmetag |
| biphas. | : biphasisch |
| DHT | : 5 -Dihydrotestosteron |
| T | : Testosteron |

# EINFÜHRUNG

Viele Hormone bewirken primär in der Zellmembran eine Stimulierung des Adenylat-Cyclase-Systems. Dieses besteht wahrscheinlich aus dem "Hormonreceptor" der die Spezifität für das betreffende Hormon vermittelt, und der Adenylcyclase selbst. Durch das Hormon (first messenger) wird der Receptor so verändert, daß die Adenylcyclase allosterisch aktiviert wird und ATP in 3'5'-cyclo AMP (c-AMP) verwandelt. So steigt bei Aktivierung der Adenylcyclase (z.B. durch ACTH,LH,TSH,Glucagon) die intrazelluläre Konzentration des c-AMP, das von Sutherland "second messenger" genannt wurde an,während sich bei Hemmung der Adenylcyclase (z.B.durch einige alpha-receptorische Wirkungen) die intrazelluläre Konzentration des Nucleotids vermindert. Dadurch wird die Aktivität bestimmter zellspezifischer Enzyme kontrolliert.Und zwar kann c-AMP entweder die Aktivierung (z.B.der Phosphorylase bei Catecholaminen) oder die Inhibition dieser Enzyme in Gang setzen und somit schließlich den biologischen Effekt des Hormons vermitteln. Die Wirkung des second messenger ist aber nur kurz,da c-AMP rasch zu 5'-AMP abgebaut wird. Diese Reaktion wird durch eine Phosphodiesterase katalysiert,die durch Methylxanthine (z.B.Coffein,Theophyllin) aber wahrscheinlich auch durch Progesteron (Goff und Major,1976)gehemmt wird. Ferner ist bekannt,daß bei erhöhtem intrazellulärem c-AMP Spiegel z.B.nach Gabe von LH und FSH (Braun,1974) das Nucleotid vermehrt aus der Zelle abdiffundiert und relativ rasch z.B.in der Leber abgebaut wird (Gorin,1976). Trotzdem konnten unterschiedliche Konzentrationen von c-AMP unter physiologischen Bedingungen im Urin,während des Menstruationszyklusses(Hamadah,1974),während der Schwangerschaft (Lebeau,1973) oder der circadianen Rhythmik (Holmes 1974) - wie auch bei verschiedenen Erkrankungen z.B.bei Diabetes mellitus (Lilienfeld et al 1976),bei Depressionen (Hamadah,1974) und bei Hyperparathyreoidismus (Crouzet et al,1975) gemessen werden. Da es nun mit dem neuen Kit der Fa.Amersham/Buchler möglich geworden ist, auch sehr niedrige Konzentrationen im Plasma zu messen, lag es nahe, zu untersuchen,ob sich bei verschiedenen physiologischen Konstellationen oder nach Gabe einzelner Hormone oder Pharmaka auch im Plasma Konzentrationsunterschiede des c-AMP Spiegels ergeben würden. Hierzu fanden wir auch in der Literatur Hinweise, so z.B. bei Ovulationshemmung durch c-AMP (Ryan 1973), Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion von Calcitonin (Chapuy,1975) Glukagon (Messerli et al, 1976) oder Isoproterenol (Messerli et al 1976). Ferner die Änderung der c-AMP Konzentration in den Blutplättchen durch Thrombingabe (Droller 1976) oder durch Tokolyse (Ardelt,1977), sowie die Abnahme des c-AMP Spiegels in

Lymphocyten unter Behandlung mit Aspirin$^{R}$(Snider et al 1976).
Diese Untersuchungen haben uns nun in unserem Fachgebiet -im Rahmen unserer endokrinologischen Sprechstunde- veranlaßt, bei Frauen eine 'Screening' Untersuchung durchzuführen, um zu sehen, ob sich unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen, sowie nach Gabe einzelner Hormone oder Pharmaka, ebenfalls Veränderungen der c-AMP Konzentration im Plasma ergeben würden.
So haben wir zunächst die c-AMP Konzentration im Plasma während des Menstruationszyklusses untersucht. Dem gegenüber,im Vergleich,die c-AMP Spiegel unter Behandlung mit Ovulationshemmern (Hier: Ovanon$^{R}$, Ovulen$^{R}$ und Kombiquens$^{R}$), sowie nach Ovulationsstimulation unter Gabe von HMG und HCG, LRH/TRH und Clomiphen.
Ferner untersuchten wir zur besseren Interpretation des Zyklusgeschehens die c-AMP Spiegel bei monophasischen BT's unterschiedlicher Genese. Danach versuchten wir abzuklären, wie sich die Plasmakonzentration von c-AMP nach Injektion einer hohen Östrogendosis (hier: "morning after" Injektion) verhalten würde. Schliesslich interessierte uns, wie sich die c-AMP Spiegel bei Galaktorrhoe vor, sowie nach Gabe des Prolaktinhemmers CB 154 und bei Hirsutismus vor und nach Medikation von Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$ verhalten würden. Um Korrelationen mit einzelnen Hormonen und c-AMP herstellen zu können, bestimmten wir bei einzelnen Proben dieses Kollektivs noch die Plasmakonzentration von LH, FSH, TSH, Prol, Prog, und $E_2$.
Zuletzt untersuchten wir die circadiane Rhythmik von c-AMP im Plasma bei Normalpersonen, sowie bei den einzelnen, von uns untersuchten,Krankheitsbildern (wie z.B. Hirsutismus, Galaktorrhoe und Amenorrhoe) vor und nach erfolgreicher Therapie.

## MATERIAL UND METHODE

Das von den Probanden gewonnene Venenblut wurde mit einer 2ml Spritze schnell abgenommen und sofort in vorpräparierte Eppendorfhütchen gefüllt, die zur sofortigen Hemmung der Phosphodiesterase pro 1ml Blut 10 µl auf pH 7,4 gepufferte EDTH-Heparinlösung enthielten.
Alle Personen, die das Blut abgenommen haben, sind dazu angehalten worden, dies sofort in die Eppendorfhütchen umzufüllen und diese sofort umzuschütteln. Die Eppendorfhütchen wurden dann bis zur - teilweise sofortigen - Verarbeitung zur Hemmung der an sich geringen Adenylcyclaseaktivität bei 4°C kühl gelagert. Danach wurde die Probe zentrifugiert und je 2oo µl in je 2 markierte Eppendorfhütchen pipettiert (Eppendorfpipetten, Eppendorfzentrifuge, Eppendorf Gerätebau Netheler u. Hinz GmbH Hamburg sowie Zytopipetten 10 : 1/5 Bühler Tübingen) und das so erhaltene Plasma bei - 20°C eingefroren gelagert.
Aus einer Untersuchungsserie zur Methode geht hervor, daß es bei dieser Art von Behandlung

1) nicht zu einem signifikanten Abfall der c-AMP Werte hinsichtlich der Meßmethode (die ebenfalls mit 5 % Fehler behaftet ist) gekommen ist und daß
2) je nach Lagerungsbedingungen bis zur endgültigen Verarbeitung lediglich c-AMP Anstiege von maximal 5 % - in Einzelfällen 10 % - unter den ungünstigsten Lagerungsbedingungen, zu verzeichnen sind.

Zur c-AMP Bestimmung wurden die Plasmaproben dann in Eiswasser wieder aufgetaut, gemixt, bis o.5 Min. kurz zentrifugiert und wieder ins Eiswasser gesetzt. Hierauf wurden in 2 markierte, leere Eppendorfhütchen jeweils 50 µl abpipettiert.
Darauf erfolgte die Herstellung des Standards (Kit der Firma Amersham):
In 5 Glasröhrchen wurde eine Verdünnungsreihe nach folgendem Schema hergestellt:
In das erste Gläschen wurden 1 ml Reagens 4 (Kit Amersham) gegeben. Ferner in jedes der Röhrchen, die mit der Nr. 8, 4, 2, 1, o.5 gekennzeichnet waren o.5 ml Pufferreagens 1 (Kit Amersham). Dann wurde in Röhrchen Nr. 8 o.5 ml aus dem ersten Röhrchen gegeben, gut durchgemischt und dann wieder aus dessen Inhalt abermals 0.5 ml in Nr. 4 usw. bis Nr. 0.5.
Insgesamt wurden für den Standard 36 markierte Röhrchen folgenden Inhalts angesetzt:

3 x BG : und 3oo µl Puffer
6 x T : und 25o µl Puffer + 5o µl Tracer } ohne Kohle

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 x NS | : | und 150 µl Puffer + 50 µl Tracer | |
| 3 x 0 | : | und 50 µl Puffer + 50 µl Tracer | |
| | | + 100 µl Bindungsproteinlösung | |
| 3 x 0.5 | : | | |
| 3 x 1 | : | | |
| 3 x 2 | : | + 50 µl (0.5-16 Verdünnungsreihe) | mit Kohle |
| 3 x 4 | : | | |
| 3 x 8 | : | + 50 µl Tracer + 100 µl Bindungsproteinlösung | |
| 3 x 16 | : | | |
| 3 x 0 | : | und 50 µl Puffer + 50 µl Tracer | |
| | | + 100 µl Bindungsproteinlösung | |

Die Proben, sowie die Röhrchen wurden dann zur Inkubation 2 Stunden im Eiswasser stehen gelassen und in dieser Zeit die Kohlesuspension mit Magnetrührer gut durchmischt. Danach folgte die Trennung mit 100 µl Kohlesuspension. Nach einpipettieren der 100 µl Kohlesuspension in die Proben wurde 2 Minuten zentrifugiert.
Besonders wichtig war - und dies wurde auch bei den Vorversuchen und bei der Austestung festgestellt, daß die Proben einwandfrei bei 0 ± 1 °C im Eisbad gelagert wurden und sofort nach einpipettieren der Kohle innerhalb von wenigen Sekunden zentrifugiert wurden. Der Arbeitsgang wurde eingeübt und von einem eingespielten Team durchgeführt, außerdem wurden nur maximal 12 Proben auf einmal abgestoppt.
Das Problematischste am ganzen Assay war die Trennung mit der Kohlesuspension: denn kommt es dabei zu einer Erwärmung - das Eisbad wurde deshalb mehrmals während des Versuchs mit Eis nachgefüllt - so kommt es zu einer katalytischen Aufspaltung der Bindung und man erhält falsche Ergebnisse.
Nach dem Einpipettieren der 100 µl Kohlesuspension und dem Zentrifugieren wurde schliesslich der Überstand aus den Eppendorfhütchen in vorher mit 10 ml Szintillationslösung (Unisolve I koch-Light Laboratories LTD, Colnbrook Bucks) beschickte Szintillations- vials (Polyäthylenzählflaschen 714 Zinser, Frankfurt/Main) pipettiert. Diese wurden mit markierten Deckeln sorgfältig verschlossen und geschüttelt. Diese Vials wurden dann in der Dunkelheit 2 Stunden gelagert und anschliessend im ß-Counter (Uso Cap/300 Mod. 6868 Ser ASA 1077 Teletype Corporativ, Mod. 33 TY nuclear chikago USA) gezählt.
Ergänzend und abschließend sei noch bemerkt, daß in sorgfältigen Austestungen festgestellt wurde, daß keine Beeinträchtigung des Assays durch Proteine und andere, nicht dialysable Substanzen, sowie eine nur minimale Beeinträchtigung durch zweiwertige Metallionen, wie Ca, Zn, Mg, besteht. Auch ist die Störung durch ATP signifikant geringer als in anderen Assays.

(Tovey 1974, Fa. Amersham Buchler 1974)

## 3). E R G E B N I S S E

### 3.1 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma während des Menstruationszyklus.

Außer von 16 Patientinnen, die wegen eines ungeschützten Koitus um die Zeit des Eisprungs zu uns kamen (12. - 16. Zyklustag), wurde von weiteren 14 Frauen ohne nachweisbare Pathologica, bei denen ein genauer Zyklustag eruiert werden konnte, Venenblut abgenommen und mittels Proteinbindungsmethode Plasma c-AMP (direkt, Kit Amersham) bestimmt.

Für die c-AMP Spiegel im Plasma ergaben sich dabei folgende Werte:
( pmol / ml $\bar{x}$ ± S.E.M.)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. - 12. Zyklustag | : | $\bar{x}$ : 10.5 ± 2.0 | n= 6 |
| 12. - 16. Zyklustag | : | $\bar{x}$ : 21.9 ± 4.5 | n=16 |
| 16. - 28. Zyklustag | : | $\bar{x}$ : 19.9 ± 2.0 | n= 8 |

Dieses Ergebnis zeigt einen mit der Ovulation in deutlichem Zusammenhang stehenden Anstieg des c-AMP Spiegels im Plasma.

Schlüsselt man die Werte nach Figur II auf, (die Werte von Figur III zusammengefasst in 1. - 12. und 12. - 28. Zyklustag), so erhält man 2 Blöcke mit folgenden Ergebnissen:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. - 12. Zyklustag | : | $\bar{x}$ : 10.5 ± 2.0 | n= 6 |
| 12. - 28. Zyklustag | : | $\bar{x}$ : 21.2 ± 4.0 | n=24 |

Es entsteht so eine Figur, die einer Basaltemperaturkurve sehr ähnlich sieht. Auch hier ist ein deutlicher Anstieg der c-AMP Konzentration im Plasma nach der Ovulation bzw. in der 2. Zyklusphase festzustellen.

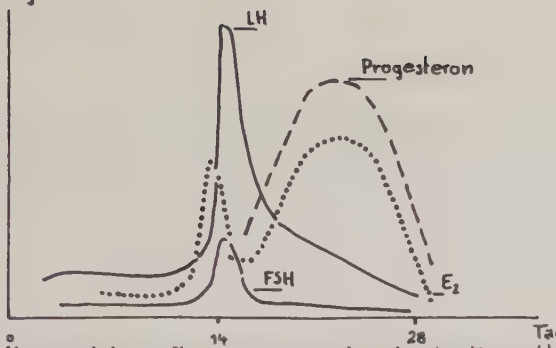
Normaler Menstruationszyklus

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | BT | LP | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 111 | D.J. | 22.08.75 | $10^{05}$ | 7.3 | biphas. | 6.Tg | o.B. |
| 337 | W.G. | 08.12.75 | - | 11.6 | biphas. | 8.Tg | o.B. |
| 326 | M.A. | 10.12.75 | - | 12.6 | biphas. | 7.Tg | o.B. |
| 170 | M.E. | 03.09.75 | $12^{50}$ | 9.9 | biphas. | 7.Tg | o.B. |
| 19 | B.C. | 23.07.75 | $14^{40}$ | 12.8 | biphas. | 10.Tg | o.B. |
| 94 | M.P. | 23.06.75 | $16^{00}$ | 8.6 | biphas. | 7.Tg | o.B. |
| 312 | W.F. | 08.12.75 | - | 22.2 | biphas. | 18.Tg | o.B. |
| 286 | S.R. | 26.11.75 | - | 22.8 | biphas. | 21.Tg | o.B. |
| 21 | M.A. | 26.06.75 | $11^{30}$ | 20.8 | biphas. | 26.Tg | o.B. |
| 137 | H.K. | 28.07.75 | $14^{35}$ | 21.0 | biphas. | 21.Tg | o.B. |
| 151 | G.A. | 09.09.75 | $14^{05}$ | 17.3 | biphas. | 25.Tg | o.B. |
| 53 | G.U. | 24.06.75 | $15^{00}$ | 19.9 | biphas. | 23.Tg | o.B. |
| 36 | J.K. | 21.07.75 | $10^{00}$ | 17.7 | biphas. | 19.Tg | o.B. |
| 241 | T.E. | 18.11.75 | - | 17.3 | biphas. | 17.Tg | o.B. |

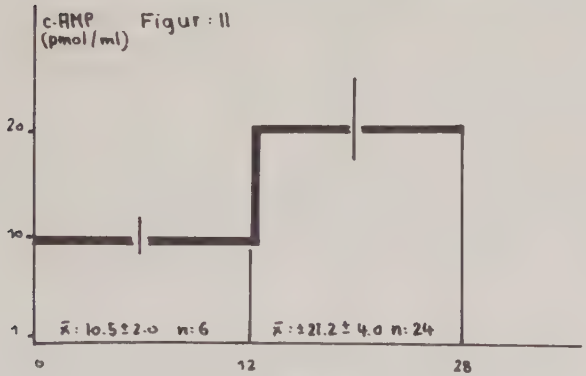
und 16 Patientinnen vor "morning after" Injektion
(14. $\pm$ 2 Zyklustag)

Alle aufgeführten Patientinnen waren ohne jegliche Medikation!

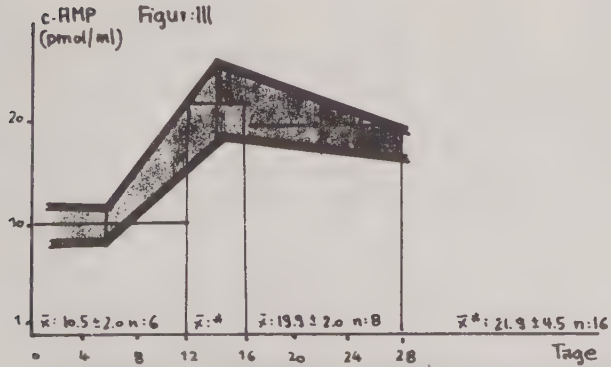
Figur : I




Hormonstatus während eines normalen Menstruationszyklus




Zusammenfassung der c-AMP Werte aus Figur : III




Veränderungen des c-AMP Spiegels im Plasma während eines normalen Menstruationszyklus (pmol/ml $\bar{x}$ ± S.E.M.)

### 3.2 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei monophasischen BT's unterschiedlicher Genese.

Bei 2 Patientinnen mit Anorexia nervosa, 1 Patientin mit Depressionen, 1 Patientin mit Hypophysektomie, 2 Patientinnen mit Verdacht auf Hypophysentumor, 4 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe, 4 Patientinnen mit primärer Amenorrhoe und 2 Patientinnen mit Oligomenorrhoe wurde Venenblut abgenommen und der c-AMP Spiegel im Plasma (direkt Kit Amersham) bestimmt.
Alle untersuchten Patientinnen waren ohne jegliche Medikation.

Wir erhielten bei monophasischen BT's unterschiedlicher Genese einen c-AMP Spiegel ( pmol/ml ) von
$\bar{x}$ : 11.1 ± 2.5 n=16 im Plasma.

### 3.22 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei Patientinnen unter starkem Streß.

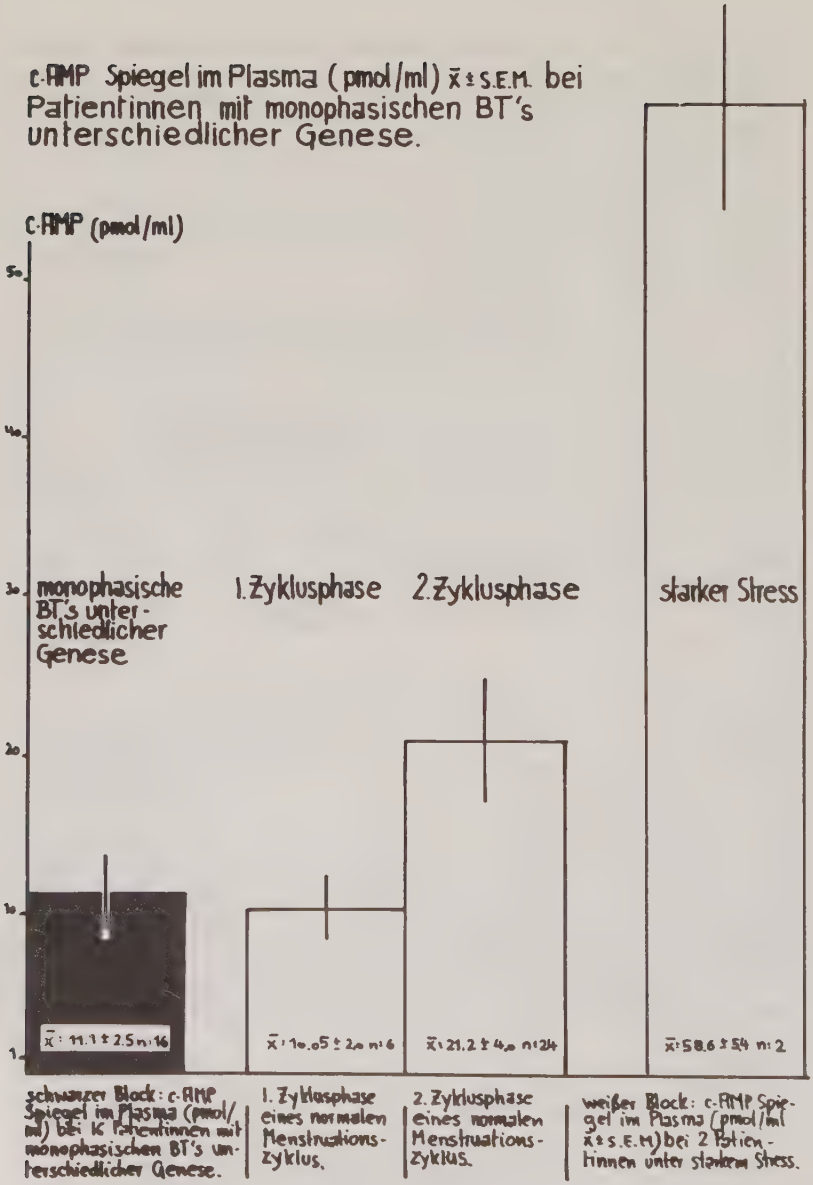
Bei 1 Patientin mit sekundärer Amenorrhoe post pill mit Anovulation, die stark erregbar war und 1 Patientin mit ungeschütztem Koitus, die ebenfalls sehr aufgeregt war, wurde Venenblut abgenommen und c-AMP im Plasma (direkt Kit Amersham) bestimmt.

| Pbnr | N. | Abn.Tg | Zeit | c-AMP | BT | Z.Tg | Diagnose | Sonstiges |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 44 | B.G. | 14.7.75 | $15^{00}$ | 53.2 | mono | 20.Tg | sekundäre Amenorrhoe post pill Anovulat. | psych.außerordentl.erregbar,starker Kinderwunsch Dysmenorrh. |
| 254 | E.A. | 4.11.75 | $13^{00}$ | 63.9 | biph | 14.Tg | o.B. | 16 jährige mit ungesch. Koitus, "morning after" Injektion sehr aufger. |

Die beiden Patientinnen waren ohne jegliche Medikation.
Wir erhielten einen c-AMP Spiegel im Plasma von
$\bar{x}$ : 58.6 ± 5.4 n=2 (geringe Fallzahl!)

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | LP | BT | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 243 | P.J. | 04.11.75 | $12^{00}$ | 13.1 | - | mono | Anorexia nervosa |
| 131 | S.A. | 19.11.75 | $12^{00}$ | 11.7 | - | mono | V.a.Hypophys. Tumor |
| 155 | S.R. | 15.09.75 | - | 7.9 | - | mono | sek.Amenorrh. post part s.23J |
| 50 | L.M. | 16.07.75 | $15^{00}$ | 10.4 | - | mono | Z.n.Hypophys-ektomie |
| 100 | B.R. | 18.08.75 | $14^{00}$ | 7.0 | 75.Tg | mono | Depressionen seit 1968 |
| 211 | H.M. | 01.12.75 | - | 12.0 | - | mono | prim.Amenorrh. Ovarialinsuff |
| 228 | H.M. | 25.11.75 | - | 12.0 | 23.Tg | mono | V.a.Hypophys. Tumor |
| 293 | S.J. | 22.10.75 | - | 7.3 | - | mono | sek.Amenorrh. post pill |
| 20 | B.R. | 02.07.75 | $15^{00}$ | 12.8 | - | mono | prim.Amenorrh. Hirsutismus |
| 317 | A.E. | 09.12.75 | - | 10.6 | 18.Tg | mono | prim.Sterilit. bei Anovulat. |
| 234 | E.H. | 26.11.75 | - | 7.6 | 29.Tg | mono | prim.Oligomen. Sterilität |
| 91 | P.J. | 14.07.75 | $15^{15}$ | 12.8 | 7.Tg | mono | sek.Amenorrh. |
| 288 | B.G. | 10.11.75 | - | 13.7 | - | mono | Anorexia nervosa |
| 274 | G.E. | 18.11.75 | - | 15.2 | - | mono | prim. Amenorrhoe |
| 273 | L.A. | 04.11.75 | - | 13.5 | - | mono | sek.Amenorrh. p.pill seit 5J |
| 32 | K.R. | 23.06.75 | $15^{30}$ | 9.9 | 38.Tg | mono | Oligomenorrh. Ovarialinsuff. |
| 19 | B.C. | 23.07.75 | $14^{40}$ | 12.8 | - | mono | anovulat.Zykl. Hirsutismus |

c-AMP Spiegel im Plasma (pmol/ml) $\bar{x} \pm$ S.E.M. bei Patientinnen mit monophasischen BT's unterschiedlicher Genese.




schwarzer Block: c-AMP Spiegel im Plasma (pmol/ml) bei 16 Patientinnen mit monophasischen BT's unterschiedlicher Genese.

1. Zyklusphase eines normalen Menstruations-Zyklus.

2. Zyklusphase eines normalen Menstruations-Zyklus.

weißer Block: c-AMP Spiegel im Plasma (pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M) bei 2 Patientinnen unter starkem Stress.

## 3.3 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Medikation mit Ovanon R, Ovulen R, und Kombiquens R

2 Patientinnen mit Hirsutismus und Oligomenorrhoe wurde vor Gabe von Ovanon R, 1 Patientin mit Hirsutismus nach Medikation mit Ovanon R, sowie 4 Patientinnen mit Hirsutismus und Oligomenorrhoe unter Medikation mit Ovanon R an verschiedenen Zyklustagen Venenblut entnommen und mittels Proteinbindungsmethode (direkt Kit Amersham) c-AMP im Plasma bestimmt.
Desweiteren wurde von 1 Patientin mit Oligomenorrhoe vor Medikation mit Kombiquens R und 5 Patientinnen mit Oligomenorrhoe unter Gabe von Kombiquens R an verschiedenen Zyklustagen Venenblut abgenommen und c-AMP nach derselben Methode bestimmt.
Schließlich wurde bei einer Patientin mit Oligomenorrhoe und Hirsutismus unter Ovulen R-Gabe an 2 verschiedenen Zyklustagen Venenblut entnommen und der c-AMP Spiegel gemessen.

Wir erhielten folgende c-AMP Werte im Plasma ( pmol/ml) - siehe auch nebenstehendes Diagramm -

Medikation mit Ovulen R:

| | |
|---|---|
| am 14. Zyklustag unter Ovulen R | : 20.7 |
| am 23. Zyklustag unter Ovulen R | : 28.7 |

Medikation mit Ovanon R :

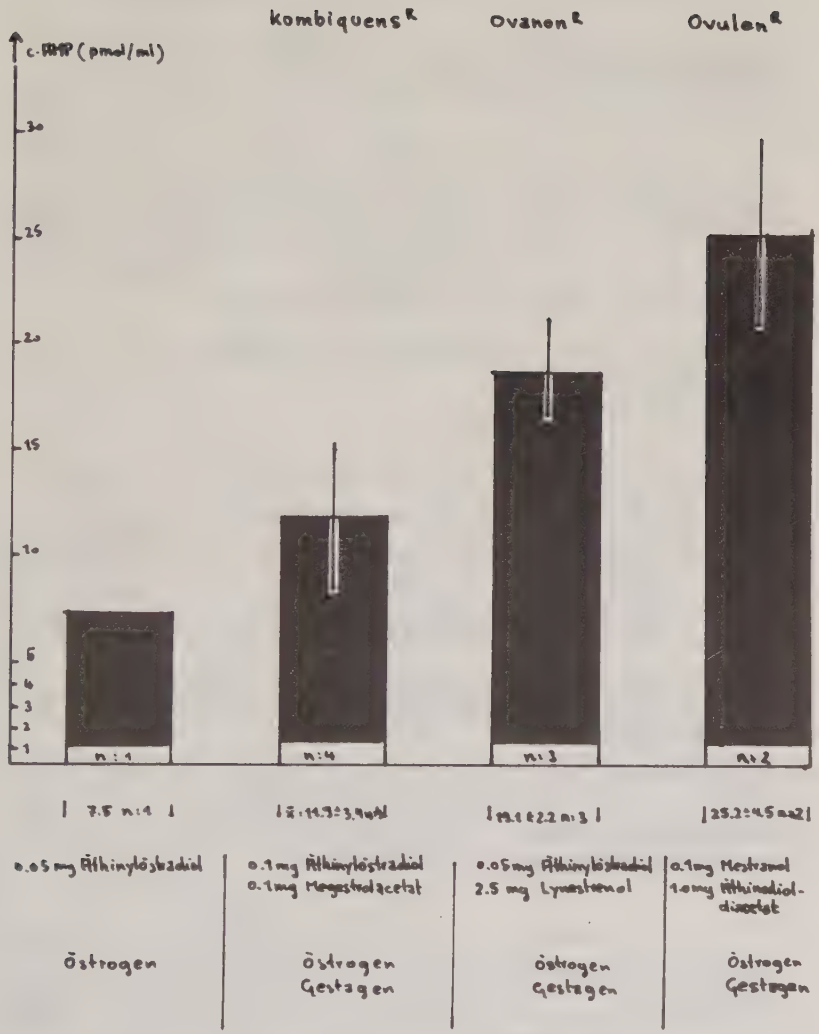
| | |
|---|---|
| am 37. Zyklustag vor Ovanon R (BT monophasisch) | : 14.9 |
| am 48. Zyklustag vor Ovanon R (BT monophasisch) | : 17.0 |
| nach Ovanon bei monophasischer BT und Stein-Leventhal | : 16.7 |
| am 7. postovulatorischen Tag nach Ovanon R (BT biphasisch) | : 25.3 |
| am 24. Zyklustag unter Ovanon R | : 30.1 |
| am 13. Zyklustag unter Ovanon R | : 21.4 |
| am 6. Zyklustag unter Ovanon R | : 7.5 |
| am 10. Zyklustag unter Ovanon R | : 16.1 |
| am 16. Zyklustag unter Ovanon R | : 20.0 |

Medikation mit Kombiquens R :

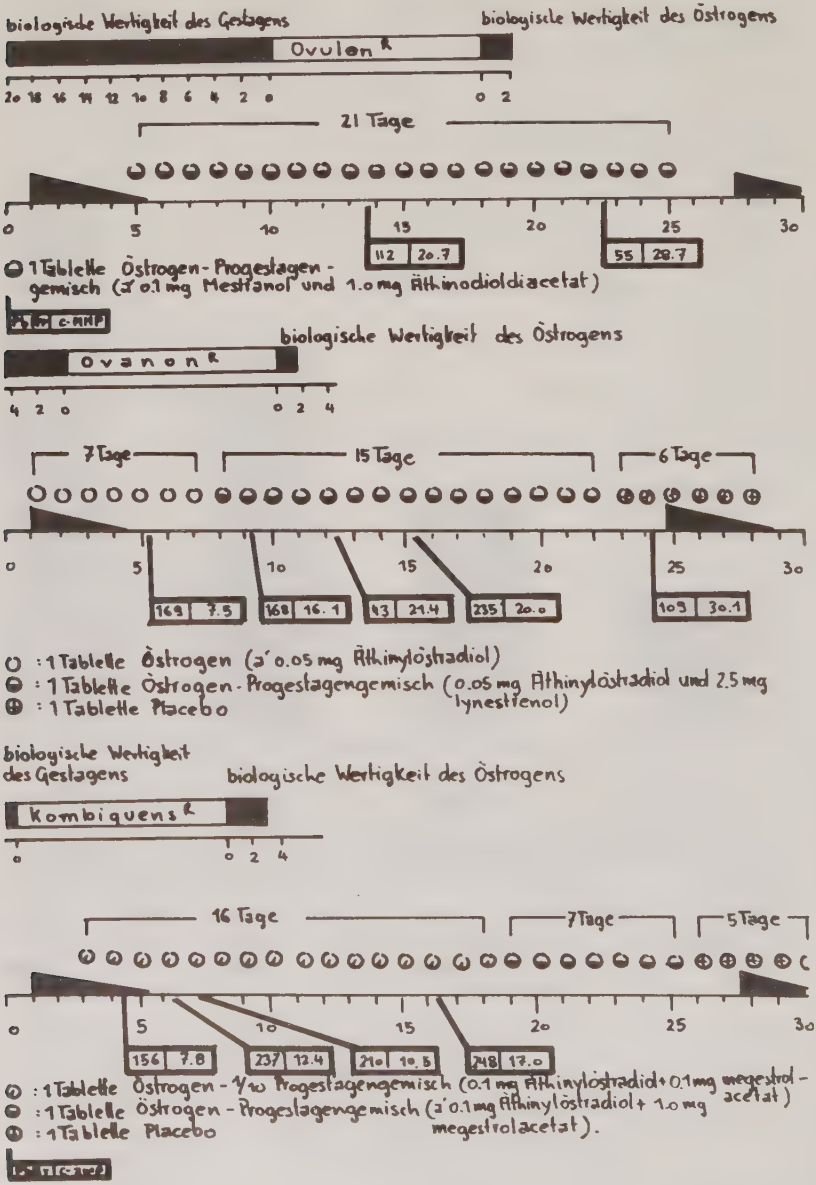
| | |
|---|---|
| am 38. Zyklustag vor Kombiquens R (BT monophasisch) | : 9.8 |
| am 7. Zyklustag unter Kombiquens R | : 12.4 |
| am 8. Zyklustag unter Kombiquens R | : 10.5 |
| am 17. Zyklustag unter Kombiquens R | : 17.5 |
| am 4. Zyklustag unter Kombiquens R | : 7.8 |

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | BT* | LP | Diagnose | Med |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 275 | R.W. | 24.11.75 | - | 14.9 | mono | 32.Tg | Oligomenorrh Hirsutismus | - |
| 18 | M.E. | 22.07.75 | $15^{00}$ | 17.0 | mono | 48.Tg | Hirsutismus | - |
| 101 | T.B. | 15.09.75 | - | 25.3 | biph | 7.Tg p.ovul | Hirsutismus (Akne) | n. Ova |
| 129 | K.E. | 30.07.75 | $14^{45}$ | 30.1 | biph | 24.Tg | Zyklusirreg Akne | u. Ova |
| 43 | T.B. | 02.07.75 | $14^{30}$ | 21.4 | biph | 13.Tg | Hirsutismus | u. Ova |
| 117 | R.H. | 06.08.75 | $15^{10}$ | 16.7 | mono | - | Oligomenorrh Stein-Leven | n Ova |
| 169 | G.E. | 09.09.75 | $15^{15}$ | 7.5 | - | 6.Tg | Oligomenorr Stein-Leven | u. Ova |
| 235 | W.G. | 28.10.75 | $15^{00}$ | 20.0 | biph | 16.Tg | Oligomenorr Hirsutismus | u. Ova |
| 168 | W.G. | 08.09.75 | $15^{50}$ | 16.1 | - | 10.Tg | Oligomenorr Hirsutismus | u. Ova |
| 32 | K.R. | 23.06.75 | $15^{30}$ | 9.9 | mono | 38.Tg | Oligomenorr Ovarialins. | - |
| 139 | H.T. | 29.07.75 | $15^{50}$ | 102.5 | - | - | Oligomenorr Stein-Leven | u. Kom |
| 237 | H.T. | 21.10.75 | $14^{30}$ | 12.4 | - | 7.Tg | Oligomenorr Stein-Leven | u. Kom |
| 156 | O.R. | 15.09.75 | - | 7.8 | - | 4.Tg | Oligomenorr Ovarialins. | u. Kom |
| 210 | H.C. | 01.12.75 | - | 10.5 | - | 8.Tg | sek. Amenorrhoe | u. Kom |
| 248 | Z.E. | 05.11.75 | - | 17.0 | biph | 17.Tg | Oligomenorr | u. Kom |
| 112 | K.M. | 18.08.75 | $13^{30}$ | 20.7 | biph | 14.Tg | Oligomenorr Hirsutismus | u. Ovu |
| 55 | K.M. | 24.06.75 | $14^{00}$ | 28.7 | - | 23.Tg | Oligomenorr | u. Ovu |

Med : Medikation
n.Ova : nach Ovanon$^{R}$
u.Ova : unter Ovanon$^{R}$
u.Kom : unter Kombiquens$^{R}$
u.Ovu : unter Ovulen$^{R}$
BT* : wenn Temperatur unter Medikation erhöht ⟶ Gestageneffekt.


kombiquens®
Ovanon®
Ovulen®
c-FHP (pmol/ml)
30
25
20
15
10
6
4
3
2
1
n:4
n:4
n:3
n:2
0.05 mg Äthinylöstradiol
0.1 mg Äthinylöstradiol
0.1 mg Megestrolacetat
0.05 mg Äthinylöstradiol
2.5 mg Lynestrenol
0.1 mg Mestranol
1 mg Äthinediol-diacetat
Östrogen
Östrogen
Gestagen
Östrogen
Gestagen
Östrogen
Gestagen

## Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) unter Behandlung mit Ovulen®, Ovanon® und Kombiquens®



## 3.4 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion mit HMG und HCG.

Bei einer Patientin mit sekundärer Amenorrhoe wurde an verschiedenen Zyklustagen während einer Ovulationsstimulation mit HMG Venenblut abgenommen und mittels Proteinbindungsmethode Plasma c-AMP (direkt Kit Amersham) bestimmt.
Bei einer Patientin mit Sterilität aufgrund einer Corpus luteum Insuffizienz wurde vor HCG-Injektion und 5 Tage danach, sowie am 17. und 21. Zyklustag (Corpus luteum Phase) ohne jegliche Medikation Venenblut entnommen und der Plasma c-AMP Spiegel nach derselben Methode gemessen.

Wir erhielten folgende c-AMP Werte im Plasma (pmol/ml)

Patientin I : (B.R.) mit sekundärer Amenorrhoe :

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5. | Tag | unter | HMG | Stimulation | mit 3 Amp.Humegon$^{R}_{R}$ | : 20.8 |
| 8. | Tag | " | | " | " 3 Amp.Humegon$^{R}_{R}$ | : 5.1 |
| 11. | Tag | " | | " | " 3 Amp.Humegon$^{R}_{R}$ | : 12.8 |
| 15. | Tag | " | | " | " 3 Amp.Humegon$^{R}_{R}$ | : 25.8 |
| 16. | Tag | " | | " | " 4 Amp.Humegon$^{R}_{R}$ | : 20.8 |
| 17. | Tag | " | | " | " 4 Amp.Humegon$^{R}_{R}$ | : 15.7 |
| 18. | Tag | " | | " | " 4 Amp.Humegon$^{R}$ | : 16.4 |

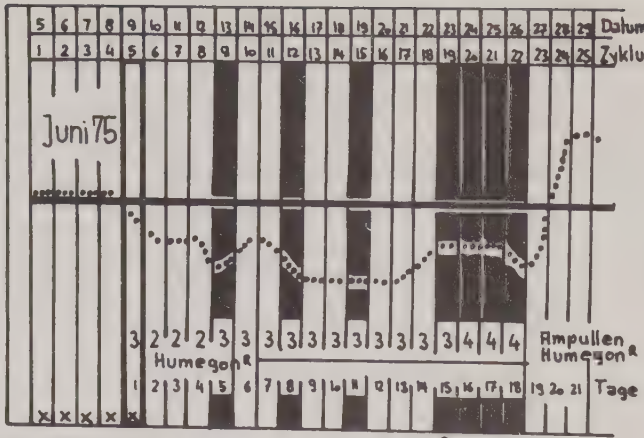
Patientin II : (G.J.) mit Sterilität und Corpus luteum-Insuffizienz :

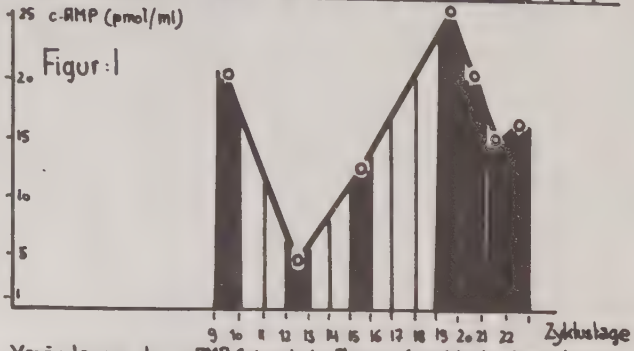
| | | |
|---|---|---|
| 11. | Zyklustag vor Injektion mit 1000 IE HCG | : 6.3 |
| 5. | Tag post injektionem mit 1000 IE HCG | : 25.1 |
| 17. | Zyklustag ohne jegliche Medikation | : 34.7 |
| 21. | Zyklustag ohne jegliche Medikation bei Corpus luteum-Insuffizienz | : 19.8 |

Amp = Ampullen

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | BT | LP | Diagnose | Medikat. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 77 | B.R. | 13.06.75 | - | 20.8 | mono | 9.Tg | sek. Amenorr | 3 Amp. Humegon |
| 95 | B.R. | 16.06.75 | $17^{00}$ | 5.1 | mono | 12.Tg | " | " |
| 92 | B.R. | 19.06.75 | $9^{00}$ | 12.8 | mono | 15.Tg | " | " |
| 74 | B.R. | 23.06.75 | $12^{50}$ | 25.8 | mono | 19.Tg | " | " |
| 78 | B.R. | 24.06.75 | $12^{30}$ | 20.9 | mono | 20.Tg | " | 4 Amp. Humegon |
| 72 | B.R. | 25.06.75 | $13^{15}$ | 15.7 | mono | 21.Tg | " | " |
| 54 | B.R. | 26.06.75 | $11^{30}$ | 16.4 | mono | 22.Tg | " | " |

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | BT | LP | Diagnose | Medikat. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 142 | G.J. | 28.07.75 | $9^{40}$ | 34.7 | biph | 17.Tg | Sterilit Cl-Insuf | - |
| 123 | G.J. | 01.08.75 | $10^{00}$ | 19.8 | biph | 21.Tg | " | - |
| 164 | G.J. | 11.09.75 | - | 6.3 | biph | 11.Tg | " | Beginn HCG Inj. |
| 157 | G.J. | 15.09.75 | - | 25.1 | biph | 15.Tg | " | - |



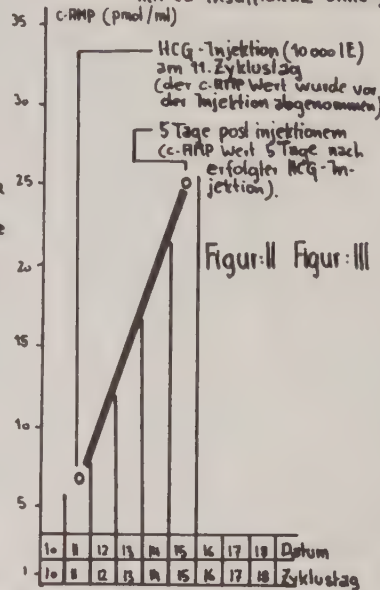




Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) während einer Ovulationsstimulation mit Humegon® (75 IE FSH, 75 IE LH).

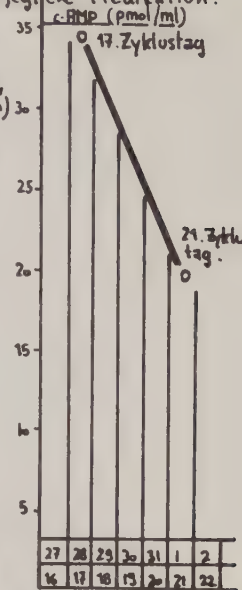
Figur: I: Veränderung des c-AMP Spiegels (pmol/ml) während einer Ovulationsstimulation mit HMG.

Figur: II: Ansteigen des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) 5 Tage nach erfolgter Injektion mit HCG.

Figur: III: Absinken des c-AMP Spiegels bei derselben Patientin mit CL-Insuffizienz ohne jegliche Medikation.




Anstieg des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) 5 Tage nach erfolgter HCG-Injektion bei einer Patientin mit Sterilität aufgrund einer CL-Insuff.




Absinken des c-AMP Spiegels bei derselben Patientin am 17. u. 21. Zyklustag nach Ovulation.

## 3.5 : Veränderungen des Plasma c-AMP Spiegels nach Injektion mit LRH/TRH

Bei 38 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe (7 Patientinnen mit Anorexia nervosa, 11 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe post pill) wurde nach Injektion von 25 µg LRH und 200 µg TRH (in den Nachmittagstunden) Venenblut abgenommen und der c-AMP Spiegel im Plasma (direkt Kit Amersham) gemessen. Um Korrelationen mit anderen Hormonen herstellen zu können, wurden auch die 17-Ketosteroide im Urin (mg/24h nach Zimmermann), sowie Prolaktin im Plasma bestimmt. Ferner wurden die Plasmakonzentrationen vor, sowie 25 und 45 Minuten nach Injektion von LRH/TRH von LH, FSH und TSH gemessen.

Es ergaben sich im einzelnen folgende Werte (weiße Blökke) für c-AMP im Plasma (pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M.)

| | |
|---|---|
| Anorexia nervosa | $\bar{x}$ : 16.0 ± 4.0 n=7 |
| sekundäre Amenorrhoe post pill | $\bar{x}$ : 19.5 ± 8.1 n=11 |
| sekundäre Amenorrhoe unterschiedlicher Genese | $\bar{x}$ : 19.5 ± 3.7 n=20 |

Desweiteren fanden wir folgende Hormonprofile ($\bar{x} \pm$ S.E.M.) im Plasma nach Injektion mit LRH/TRH :

Anorexia nervosa :

| | | |
|---|---|---|
| LH-B | (basal - 5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : 44.6 ± 20.5 n=7 |
| LH-R25 | (response nach 25 Minuten) | $\bar{x}$ : 178.4 ± 67.4 n=5 |
| LH-R45 | (response nach 45 Minuten) | $\bar{x}$ : 143.0 ± 64.0 n=6 |
| FSH-B | (basal - 5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : 366.5 ± 59.0 n=6 |
| FSH-R25 | (response nach 25 Minuten) | $\bar{x}$ : 456.0 ± 38.4 n=5 |
| FSH-R45 | (response nach 45 Minuten) | $\bar{x}$ : 491.0 ± 61.0 n=5 |
| TSH-B | (basal - 5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : 7.1 ± 1.9 n=5 |
| ΔTSH-25' | (25 Minuten nach Injektion Netto response) | $\bar{x}$ : 11.8 ± 2.9 n=4 |
| ΔTSH-45' | (45 Minuten nach Injektion Netto response) | $\bar{x}$ : 12.4 ± 3.6 n=4 |
| Prolaktin | | $\bar{x}$ : 13.0 ± 8.5 n=4 |
| 17-Ketosteroide im Urin (mg/24h nach Zimmermann) | | $\bar{x}$ : 7.5 ± 2.1 n=5 |

sekundäre Amenorrhoe post pill :

| | | |
|---|---|---|
| LH-B | (basal - 5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : 31.0 ± 14.6 n=7 |
| LH-R25 | (response nach 25 Minuten) | $\bar{x}$ : 149.0 ± 56.0 n=7 |
| LH-R45 | (response nach 45 Minuten) | $\bar{x}$ : 121.0 ± 45.0 n=7 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| FSH-B | (basal -5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : | 184 ± | 111.0 | n=9 |
| FSH-R25 | (response nach 25 Minuten) | $\bar{x}$ : | 342 ± | 61.5 | n=9 |
| FSH-R45 | (response nach 45 Minuten) | $\bar{x}$ : | 358 ± | 84.0 | n=9 |
| TSH-B | (basal -5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : | 4.8 ± | 1.0 | n=7 |
| ΔTSH-25' | (25 Minuten nach Injektion Netto response) | $\bar{x}$ : | 12.7 ± | 5.5 | n=7 |
| ΔTSH-45' | (45 Minuten nach Injektion Netto response) | $\bar{x}$ : | 15.2 ± | 5.2 | n=7 |
| Prolaktin | | $\bar{x}$ : | 28.7 ± | 10.4 | n=5 |
| 17-Ketosteroide im Urin (mg/24h nach Zimmermann) | | $\bar{x}$ : | 11.5 ± | 4.7 | n=5 |

sekundäre Amenorrhoe unterschiedlicher Genese :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| LH-B | (basal -5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : | 52.2 ± | 22.6 | n=19 |
| LH-R25 | (response nach 25 Minuten) | $\bar{x}$ : | 453.2 ± | 257.0 | n=14 |
| LH-R45 | (response nach 45 Minuten) | $\bar{x}$ : | 211.0 ± | 211.0 | n=13 |
| FSH-B | (basal -5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : | 270.0 ± | 113.0 | n=19 |
| FSH-R25 | (response nach 25 Minuten) | $\bar{x}$ : | 439.0 ± | 117.0 | n=18 |
| FSH-R45 | (response nach 45 Minuten) | $\bar{x}$ : | 495.0 ± | 168.0 | n=16 |
| TSH-B | (basal -5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : | 5.0 ± | 1.1 | n=12 |
| ΔTSH-25' | (25 Minuten nach Injektion Netto response) | $\bar{x}$ : | 15.0 ± | 6.1 | n=10 |
| ΔTSH-45' | (45 Minuten nach Injektion Netto response) | $\bar{x}$ : | 15.3 ± | 5.4 | n=12 |
| Prolaktin | | $\bar{x}$ : | 25.3 ± | 11.9 | n=7 |
| 17-Ketosteroide im Urin (mg/24h nach Zimmermann) | | $\bar{x}$ : | 9.1 ± | 4.7 | n=7 |

primäre Amenorrhoe :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| c-AMP im Plasma | | $\bar{x}$ : | 20.3 ± | 5.9 | n=10 |
| LH-B | (basal -5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : | 19.6 ± | 5.1 | n=10 |
| LH-R25 | (response nach 25 Minuten) | $\bar{x}$ : | 48.6 ± | 15.1 | n=10 |
| LH-R45 | (response nach 45 Minuten) | $\bar{x}$ : | 39.9 ± | 9.7 | n=10 |
| FSH-B | (basal -5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : | 159.6 ± | 66.5 | n=8 |
| FSH-R25 | (response nach 25 Minuten) | $\bar{x}$ : | 191.3 ± | 92.0 | n=10 |
| FSH-R45 | (response nach 45 Minuten) | $\bar{x}$ : | 190.0 ± | 74.0 | n=10 |
| TSH-B | (basal -5/0 Minuten) | $\bar{x}$ : | 7.0 ± | 1.6 | n=7 |
| ΔTSH-25' | (25 Minuten nach Injektion Netto response) | $\bar{x}$ : | 17.8 ± | 4.0 | n=7 |
| ΔTSH-45' | (45 Minuten nach Injektion Netto response) | $\bar{x}$ : | 16.8 ± | 5.3 | n=6 |
| Prolaktin | | $\bar{x}$ : | 26.6 ± | 8.9 | n=5 |
| 17-Ketosteroide im Urin (mg/24h nach Zimmermann) | | : kein Ergebnis | | | |

Ferner ließen sich lineare Korrelationen für folgende Hormone mit c-AMP im Plasma nachweisen :

Anorexia nervosa :

| | | |
|---|---|---|
| LH-R25 | korreliert mit c-AMP | linear pos.($2p < 0.05, r=0.70, n=5$) |
| FSH-R25 | korreliert mit c-AMP | linear pos.($2p < 0.05, r=0.51, n=5$) |
| TSH-25' | korreliert mit c-AMP | linear pos.($2p < 0.05, r=0.84, n=4$) |
| Prolaktin | korreliert mit c-AMP | linear neg.($2p < 0.05, r=0.73, n=5$) |
| 17-Ketosteroide im Urin | korreliert mit c-AMP | linear pos.($2p < 0.05, r=0.80, n=5$) |

sekundäre Amenorrhoe post pill :

| | | |
|---|---|---|
| LH-R25 | korreliert mit c-AMP | linear pos.($2p < 0.05, r=0.66, n=7$) |
| FSH-R25 | korreliert mit c-AMP | linear pos.($2p < 0.05, r=0.83, n=9$) |
| TSH-25' | korreliert mit c-AMP | linear pos.($2p < 0.05, r=0.98, n=7$) |
| Prolaktin | korreliert mit c-AMP | linear pos.($2p < 0.05, r=0.71, n=5$) |
| 17-Ketosteroide im Urin | korreliert mit c-AMP | linear neg.($2p < 0.05, r=0.76, n=5$) |

sekundäre Amenorrhoe unterschiedlicher Genese :

| | | |
|---|---|---|
| LH-R25 | korreliert mit c-AMP | linear pos.($2p < 0.05, r=0.63, n=14$) |
| TSH-25' | korreliert mit c-AMP | linear neg.($2p < 0.05, r=0.60, n=10$) |
| Prolaktin | korreliert mit c-AMP | linear neg.($2p < 0.05, r=0.69, n=11$) |
| 17-Ketosteroide im Urin | korreliert mit c-AMP | linear neg.($2p < 0.05, r=0.64, n=7$) |

Anorexia nervosa

| P | N | BT | LP | LRH-Test | D | c-A | 17K | Prol | LH | | | FSH | | | TSH | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 819 | KM | - | - | hypogona-dotrop | A.n | 239 | 8.5 | - | 15.1 | - | 52.4 | 247 | 469 | 492 | 56 | 16.7 | 186 |
| 859 | W. | un-char | vor 9J. | BII-R$_1$ nach LRH zu ger. Anst.v.LH | A.n | 121 | 4.9 | 18.7 | 359 | 109 | 130 | 338 | 417 | 416 | 95 | - | 338 |
| 843 | H. | mono | vor 1J. | Im LRH-Test hypothal. Funkt.gest. | A.n | 158 | 8.1 | 38 | 42 | 158 | 136 | 390 | 472 | 420 | 78 | 112 | 102 |
| 857 | Sch | - | - | - | A.n | 125 | - | - | 35 | 260 | 235 | - | - | - | 84 | 89 | 106 |
| 862 | U.A | mono | vor 5Mo | LRH-Test norm.Werte | A.n | 202 | 10.7 | 5.6 | 55 | 256 | 215 | 411 | 512 | 596 | 44 | 104 | 103 |
| 871 | S. | un-char | vor 3Mo | BIII R 2 LRH-T.:o.B | A.n | 138 | - | 24.1 | 87 | - | - | 405 | - | 627 | - | - | - |
| 857 | B. | - | vor 3Mo | vermind.A. der Hypoph | A.n | 140 | 5.2 | 46.3 | 42 | 109 | 90 | 408 | 408 | 534 | - | - | - |

P = Probenummer
N = Name
D = Diagnose
c-A: c-AMP im Plasma (pmol/ml)

17K = 17 Ketosteroide im Urin (mg/24 Std.
Prol = Prolaktin nach Zimmerm.)
LH 1,2,3 = LH Spiegel im Plasma vor, sowie nach 25 und 45 Minuten abgenommen

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe post pill

| P | N | LP | C-A | 17K | Prol | LH | | | FSH | | | TSH | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 874 | K. | vor 3J. | 19.2 | 15.7 | 3.4 | 35 | 126 | 133 | 184 | 305 | 339 | - | - | - |
| 815 | MH. | - | 14.1 | - | - | 21.6 | 81.6 | 63.9 | 115 | 330 | 197 | 5.1 | 10.2 | 21.4 |
| 841 | MH. | - | 17.8 | - | 12.2 | 9.9 | 24.5 | 17.0 | 95 | 359 | 366 | 5.6 | 9.8 | 8.6 |
| 847 | Sch | vor 1J. | 5.9 | - | - | 15 | - | 106 | 90 | 257 | 269 | 4.0 | 44 | 13.6 |
| 827 | GC. | vor 3J. | 19.8 | 6.3 | 26.3 | 46.3 | 90.9 | 73.7 | 312 | 364 | 373 | 4.6 | 14.9 | 18.6 |
| 906 | WU. | vor 18Mo | 12.0 | 17.4 | - | 68 | - | - | 50 | 264 | - | - | - | - |
| 875 | Sch | vor 4J. | 30.1 | - | 12.3 | 55 | 209 | 196 | 372 | 360 | 354 | - | - | - |
| 864 | W. | vor 3J. | 16.6 | 12.3 | 44 | 31 | 122 | 101 | 583 | - | 809 | 4.0 | 20.7 | 21.3 |
| 910 | HS. | vor 7J. | 33.7 | - | - | 28 | - | 67.9 | 125 | 474 | 489 | - | - | - |
| 824 | H. | vor 3J. | 29.6 | 5.9 | - | 19 | 133 | 109 | 322 | - | 547 | 6.9 | 19.5 | 15.7 |
| 818 | WW. | vor 2J. | 15.2 | - | 27.1 | 14.2 | - | 47.3 | 315 | 370 | 372 | 3.7 | 9.6 | 7.7 |

P : Probenummer
N : Name
Prol : Prolaktin
17K : 17-Ketosteroide im Urin (mg/24h nach Zimmermann)
C-A : c-AMP Spiegel im Plasma (pmol/24h)

Primäre Amenorrhoe

| P | N | Prol | D | c-A | LH | | | FSH | | | TSH | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 814 | H.M. | - | p.A | 14.9 | 23.4 | 47.6 | 47.4 | 188 | 216 | 207 | 7.9 | 23.1 | - |
| 825 | H. | - | p.A | 15.0 | 13.9 | 52.7 | 45.4 | 142 | 223 | 174 | 7.2 | 18.3 | 15.9 |
| 834 | H. | 14.3 | p.A | 13.4 | 11.4 | 33 | 29.5 | 233 | 295 | 265 | 9.5 | 18.9 | 27.2 |
| 845 | K.W | 33 | p.A | 18.6 | 18.8 | 29 | 28.9 | 140 | 250 | 296 | 4.8 | 9.1 | 19.4 |
| 886 | G.E. | - | p.A | 27.0 | 26 | 70 | 46 | 62 | 180 | 131 | - | - | - |
| 890 | G.E | - | p.A | 24.3 | 27.5 | 58 | 49 | - | 92 | 81 | - | - | - |
| 901 | G.E | - | p.A | 24.6 | 17 | 76 | 55 | - | 27 | 85 | - | - | - |
| 858 | G. | 38.9 | p.A | 28.9 | 24 | 37 | 32 | 276 | 353 | 285 | 8.2 | 19.9 | 17.6 |
| 813 | S.E | 19.2 | p.A | 24.3 | 21.4 | 48.4 | 41.5 | 150 | 155 | 223 | 5.4 | 18.0 | 16 |
| 836 | S. | 27.8 | p.A | 11.8 | 12.7 | 34.5 | 25 | 865 | 122 | 153 | 5.8 | 17.2 | 24.5 |

P : Probenummer
N : Name
c-A : c-AMP im Plasma (pmol/ml)
Prol: Prolaktin
LH 1,2,3 = LH-Spiegel im Plasma vor, sowie nach 25 und 45 Minuten abgenommen
B : Basaltemperatur

Blatt : I

sekundäre Amenorrhoe unterschiedlicher Genese :

| P | N | BT | LP | LRH-Test | D | c-A | 17K | Prol | LH | | | FSH | | | TSH | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 837 | R. | - | vor 4Mo | - | s.A. | 25.7 | - | 23.8 | 34 | 92.4 | 81.7 | 261 | 389 | 368 | 6.0 | 11.1 | 11.2 |
| 854 | H. | - | vor 1J | - | s.A. | 23.1 | 3.2 | 3.8 | 39 | - | 160 | 264 | 352 | 360 | 5.0 | 5.5 | 7.1 |
| 856 | P. | - | vor 3Mo | - | s.A. | 19.9 | - | - | 115 | 256 | 257 | - | - | - | 6.9 | - | 10.1 |
| 840 | W. | mon | vor 3Mo | $B_1R_2$ hypo-gonadotrop | s.A. | 21.6 | 11.5 | 8.3 | 31 | 478 | 428 | 491 | 593 | 757 | 2.9 | 5.4 | 8.3 |
| 850 | S. | mon | vor 6Mo | - | s.A. | 15.6 | 8.8 | - | 51 | - | - | 263 | 581 | 725 | 5.5 | 11.2 | 12.5 |
| 844 | K. | - | vor 3Mo | $B_2$Ro hypo-thal.Stör. | s.A. | 14.0 | - | 31.5 | 348 | 88 | 72 | 294 | - | 379 | 4.0 | - | 12.7 |
| 896 | G. | mon | - | - | s.A. | 24.2 | 4.6 | - | 86 | 71.4 | - | 148 | 278 | - | - | - | - |
| 892 | TJ. | mon | vor 3Mo | $B_3R_2$ | s.A. | 21.5 | 12.4 | - | 316 | - | - | 258 | 397 | 432 | - | - | - |
| 868 | Z. | mon | vor 2J | - | s.A. | 15.9 | 17.8 | 29.2 | 76 | 253 | 258 | 284 | 410 | 382 | 4.5 | 18.7 | 23.3 |
| 826 | EJ. | - | vor 11Wo | LRH o.B. | s.A. | 14.4 | - | 39.2 | 584 | 526 | 494 | 370 | 488 | 512 | 6.4 | 21.6 | 22.4 |
| 853 | W. | mon | - | $B_2R_3$ | s.A. | 22.4 | 5.4 | 13.5 | 46 | 689 | 528 | 196 | 527 | 482 | 4.1 | 23.2 | 19.9 |

Blatt : II

sekundäre Amenorrhoe unterschiedlicher Genese

| P | N | D | c-A | 17K | Prol | LH | | | FSH | | | TSH | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 827 | G.C. | s.A. | 19,8 | - | 26,3 | 46,3 | - | 737 | 312 | 364 | 373 | 4,6 | 14,9 | 18,6 |
| 839 | H. | s.A. | 16,0 | - | 25,7 | 47 | 651 | 795 | 315 | 641 | 808 | 5,9 | 17,9 | 16,6 |
| 864 | W. | s.A. | 16,6 | - | 44,0 | 31 | 122 | 101 | 583 | 651 | 809 | 4,0 | 20,7 | 21,3 |
| 874 | K. | s.A. | 19,2 | - | 34,0 | 35 | 162 | 133 | 184 | 305 | 339 | - | - | - |
| 893 | B.E. | s.A. | 23,0 | - | - | 35 | 542 | 462 | 208 | 399 | 401 | - | - | - |
| 894 | R.R. | s.A. | 21,4 | - | - | 35 | - | - | 220 | - | - | - | - | - |
| 895 | P.J. | s.A. | 19,3 | - | - | 42 | 227 | 192 | 199 | 404 | 387 | - | - | - |
| 896 | G. | s.A. | 24,2 | - | - | 86 | 714 | - | 148 | 278 | - | - | - | - |
| 904 | S.B. | s.A. | 17,2 | - | - | 64 | - | - | 110 | 512 | 403 | - | - | - |

P : Probenummer

N : Name

D : Diagnose (s.A.=sekundäre Amenorrhoe)

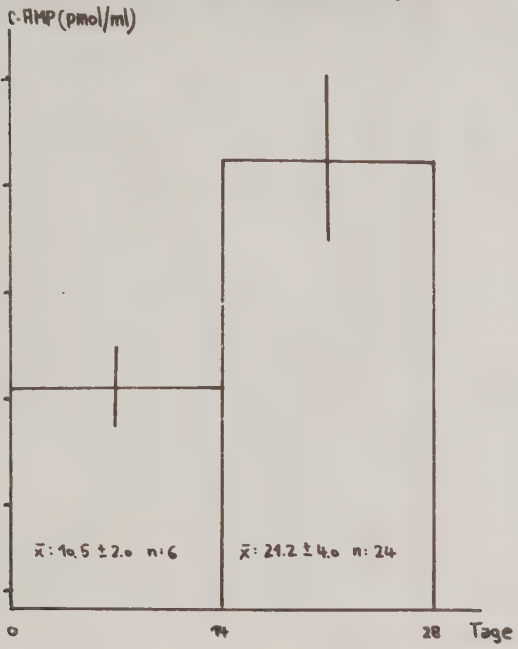
c-A : c-AMP im Plasma ( pmol/ml )

17K : 17-Ketosteroide im Urin (mg/24Std.nach Zimmermann)

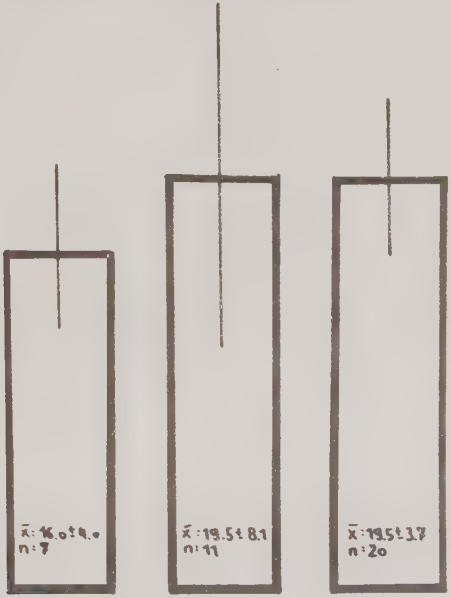
Prol : Prolaktin

c-AMP Spiegel im Plasma
$\bar{x} \pm$ s.E.M. bei Patientinnen
mit monophasischen BT's
unterschiedlicher Genese
ohne jegliche
Behandlung.

c-AMP Spiegel im Plasma
$\bar{x} \pm$ S.E.M. während eines
normalen Menstruationszyklus




c-AMP Spiegel im Plasma $\bar{x} \pm$ s.E.M. bei Patientinnen mit monophasischen BT's unterschiedlicher Genese nach Injektion mit LRH/TRH.




Anorexia nervosa (pmol/ml $\bar{x} \pm$ s.E.M.)

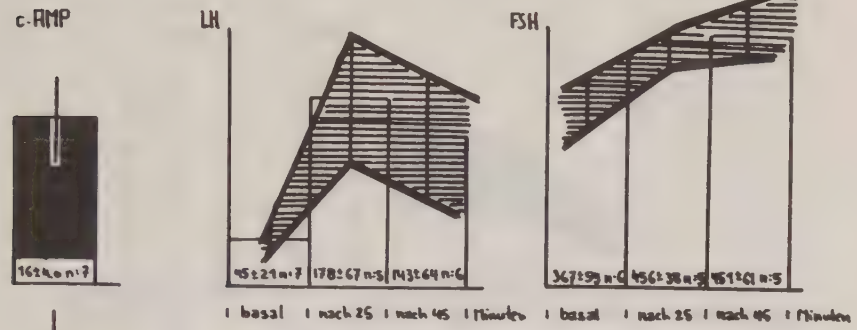
sekundäre Amenorrhoe post pill (pmol/ml $\bar{x} \pm$ s.E.M.)

sekundäre Amenorrhoe unterschiedlicher Genese.

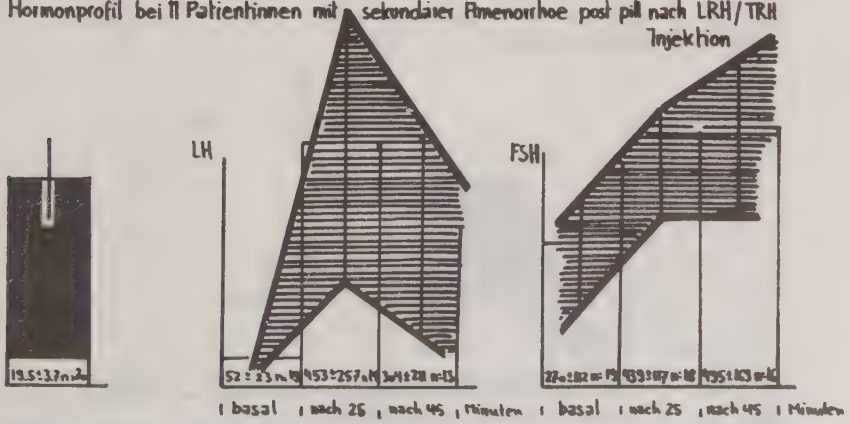
Blatt: 1

Hormonprofil bei Patientinnen mit monophasischen BT's unterschiedlicher Genese im Plasma $\bar{x} \pm$ S.E.M. nach Injektion mit LRH/TRH

Hormonprofil bei 7 Patientinnen mit Anorexia nervosa nach LRH/TRH Injektion



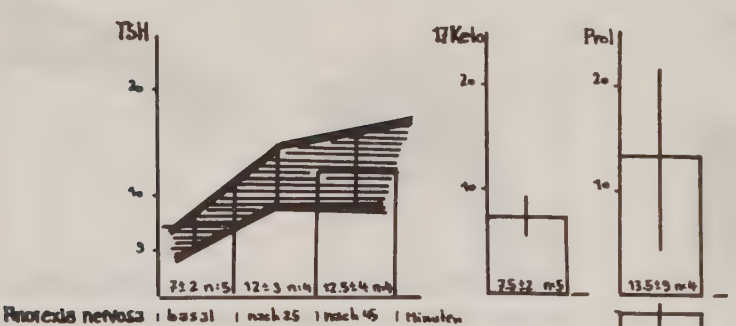

Hormonprofil bei 11 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe post pill nach LRH/TRH Injektion



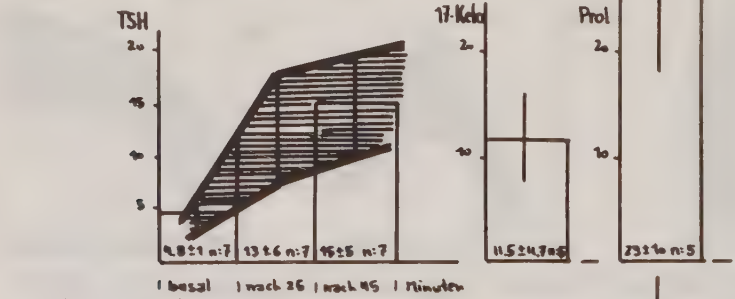

Hormonprofil bei 19 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe nach LRH/TRH Injektion

Blatt · II

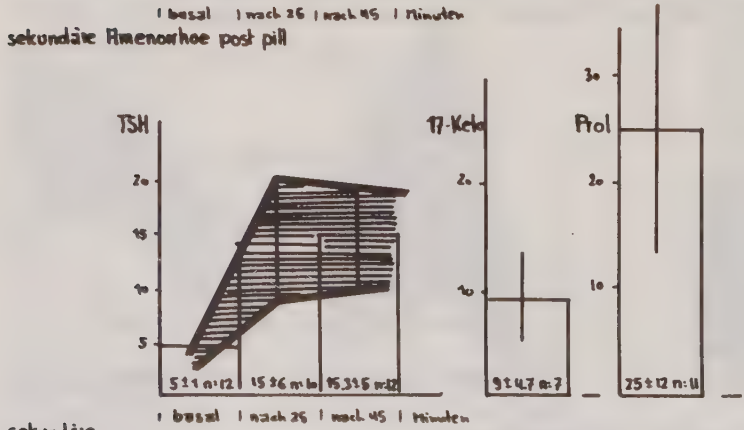
Hormonprofil bei Patientinnen mit monophasischen BT's unterschiedlicher Genese im Plasma
$\bar{x} \pm$ S.E.M. nach Injektion mit LRH / TRH




Anorexia nervosa

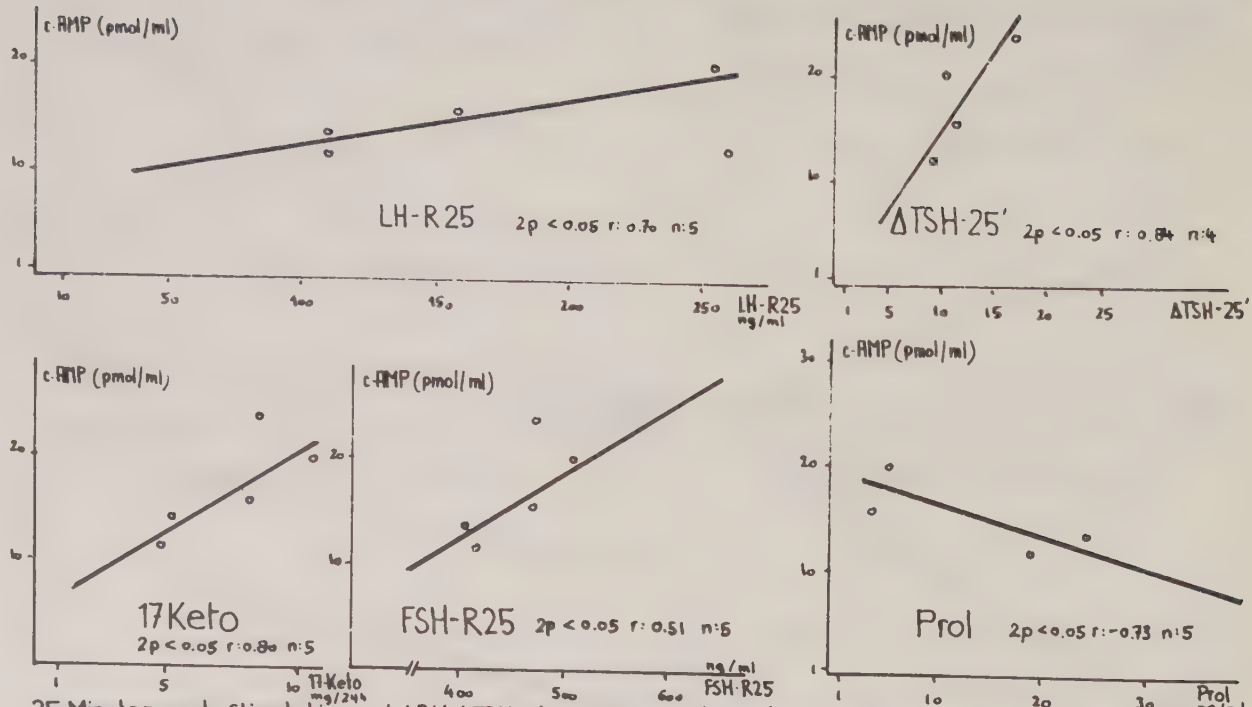



sekundäre Amenorrhoe post pill

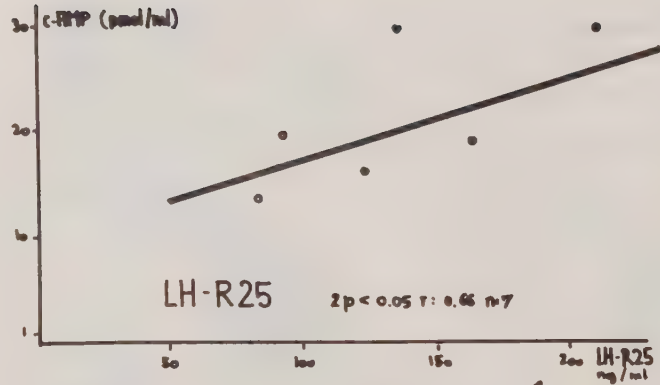


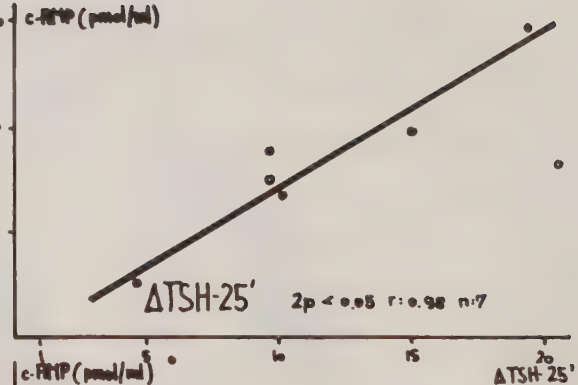

sekundäre Amenorrhoe

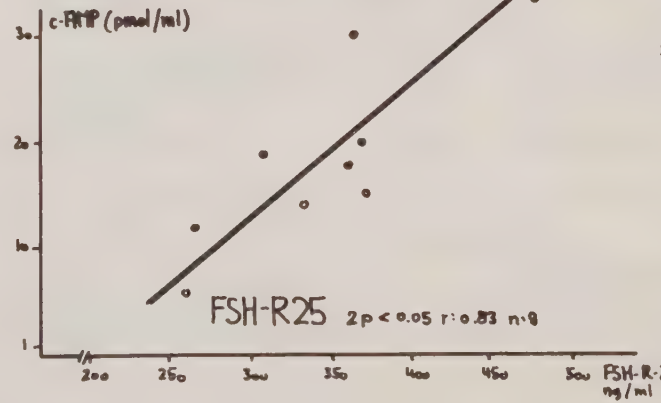
Die Prolaktinwerte sind basale Werte!

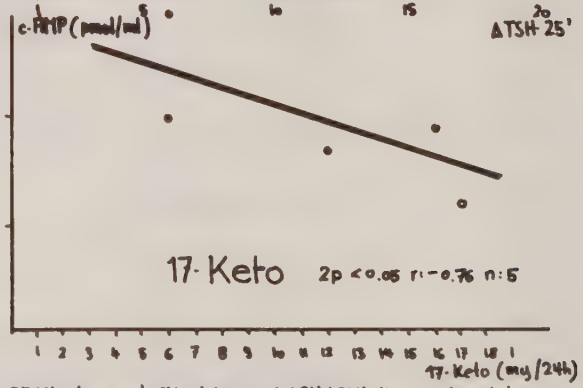



25 Minuten nach Stimulation mit LRH / TRH : lineare Korrelation des c-AMP Spiegels im Plasma mit LH-R25, FSH-R25, ΔTSH-25', Prol im Plasma sowie dem 17 Ketosteroid-Spiegel (mg/24h) im Urin.– bei Patientinnen mit Anorexia nervosa.

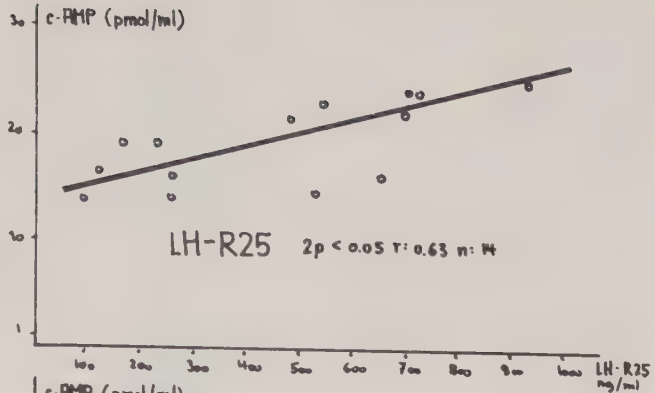


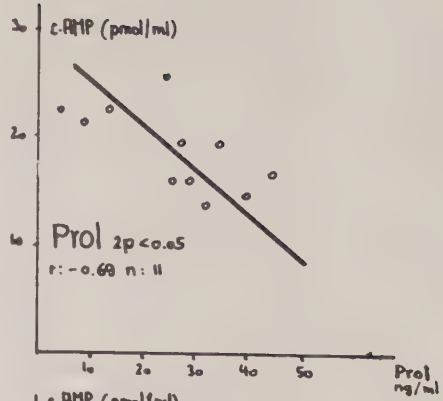



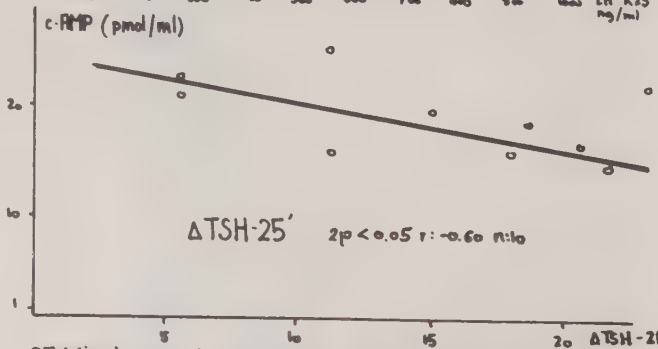



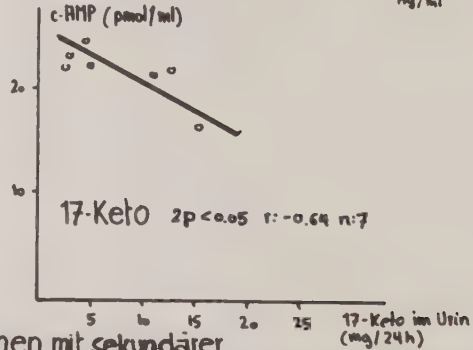




25 Minuten nach Stimulation mit LRH / TRH: lineare Korrelation des c-FRIP Spiegels im Plasma mit LH-R25, FSH-R25, ΔTSH-25' im Plasma sowie dem 17-Ketosteroid Spiegel im Urin bei Pat. mit sek. Amenorrhoe post pill.




25 Minuten nach Stimulation mit LRH/TRH bei Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe: lineare Korrelation des c-AMP Spiegels im Plasma mit LH-R25, ΔTSH-25' und Prol im Plasma sowie dem 17 Ketosteroidspiegel im Urin.

## 3.6 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Clomiphenbehandlung.

Bei 2 Patientinnen, die wegen Oligomenorrhoe und Sterilität in unsere Sprechstunde kamen, wurde Venenblut abgenommen und c-AMP im Plasma mittels Proteinbindungsmethode ( direkt Kit Amersham ) bestimmt. Beide Patientinnen waren ohne jegliche Behandlung und bei beiden waren die BT monophasisch.
Bei 3 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe, 1 Patientin mit primärer Amenorrhoe unklarer Genese, 4 Patientinnen mit primärer Sterilität sowie 1 Patientin mit verkürzter Follikelphase bei unregelmäßigem Zyklusgeschehen und 1 Patientin mit Hirsutismus, wurde ebenfalls Venenblut abgenommen und nach derselben Methode c-AMP im Plasma bestimmt.
Alle Patientinnen wurden vom 5.-9. Zyklustag mit 2 x 1 Tablette Dyneric$^{R}$ ( Clomiphen ) behandelt. Bei allen behandelten Patientinnen war ein Anstieg der BT zu verzeichnen.

Wir erhielten nach Ovulationsauslösung mit Clomiphen ( Dyneric$^{R}$ ) folgende c-AMP Werte im Plasma (pmol / ml)
- siehe auch Figur I -

Vor Behandlung mit Clomiphen lag der c-AMP Spiegel im Plasma bei 7.6 bzw. 6.6 pmol/ml.
Nach Ovulationsauslösung mit Clomiphen fanden wir folgende c-AMP Werte (pmol/ml) im Plasma :

| | | |
|---|---|---|
| am 1. Tag post ovulationem | | 19.1 pmol/ml |
| am 2. Tag | " " | 16.3 bzw. 15.5 pmol/ml |
| am 3. Tag | " " | 20.0 pmol/ml |
| am 4. Tag | " " | 21.6 pmol/ml |
| am 5. Tag | " " | 33.9 pmol/ml |
| am 6. Tag | " " | 35.3 pmol/ml |
| am 11. Tag | " " | 16.1 pmol/ml |
| am 12. Tag | " " | 14,4 pmol/ml |

zusammengefaßt ( $\bar{x} \pm$ S.E.M. ) ergaben sich folgende c-AMP Werte im Plasma :
- siehe auch Figur II -

| | | |
|---|---|---|
| präovulatorisch ( vor Dyneric$^{R}$) | $\bar{x}$ : 7.1 $\pm$ 0.5 | n=2 |
| am 1.-3. postovulatorischen Tag | $\bar{x}$ : 17.7 $\pm$ 1.9 | n=4 |
| am 4.-7. postovulatorischen Tag | $\bar{x}$ : 30.3 $\pm$ 6.2 | n=3 |
| am 11.-13. postovulatorischen Tag | $\bar{x}$ : 15.3 $\pm$ 0.9 | n=2 |

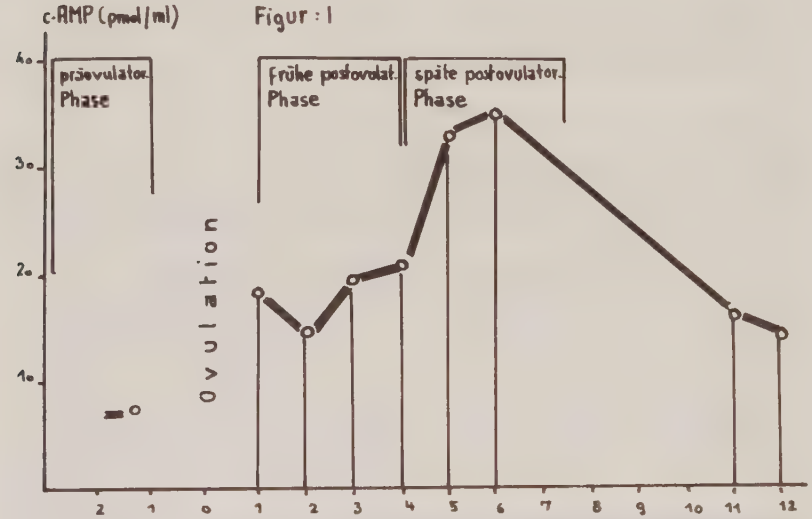
unter Dyneric$^{R}$-Behandlung:

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | LP | Tg p-o | Diagnose | Dyneric$^{R}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 234 | E.H. | 26.11 75 | - | 7.6 | 28.Tg | - | prim.Oligo-men./Steril. | - |
| 136 | K.M. | 15.08.75 | $9^{10}$ | 6.6 | - | - | Oligomenorr Hirsutismus | - |
| 35 | K.E. | 26.06.75 | $15^{30}$ | 15.5 | - | 2 | Hirsutismus Adipositas | 5-9.Tg 2x1 Tbl |
| 127 | R.A. | 01.08.75 | $13^{00}$ | 16.3 | 16.Tg | 2 | Zyklusirreg Sterilität | 5-9.Tg 2x1 Tbl |
| 276 | K.A. | 01.12.75 | - | 19.1 | 15.Tg | 1 | prim.Steril | 5-9.Tg 2x1 Tbl |
| 148 | K.A. | 02.09.75 | $10^{15}$ | 20.0 | 17.Tg | 3 | prim.Steril | 5-9.Tg 2x1 Tbl |
| 38 | H.H. | 18.07.75 | $10^{00}$ | 21.6 | 18.Tg | 4 | sek.Amenorr | 5-9.Tg 2x1 Tbl |
| 116 | H.M. | 05.08.75 | $14^{10}$ | 33.9 | 25.Tg | 5 | prim.Steril | 5-9.Tg 2x1 Tbl |
| 66 | P.J. | 14.07.75 | $16^{15}$ | 35.3 | - | 6 | prim.Amen. | 5-9.Tg 2x1 Tbl |
| 119 | H.H. | 30.07.75 | $14^{00}$ | 16.1 | 29.Tg | 11 | sek. Amenorrhoe | 5-9.Tg 2x1 Tbl |
| 34 | H.H. | 23.06.75 | $14^{00}$ | 14.4 | - | 12 | sek. Amenorrhoe | 5-9.Tg 2x1 Tbl |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 122 | S.K. | 07.08.75 | $8^{45}$ | 51.3 | 22.Tg | 7 | Sterilität<br>28.7.-2.8.Ovestin$^{R}$! | 5-9.Tg 2x1 Tbl |

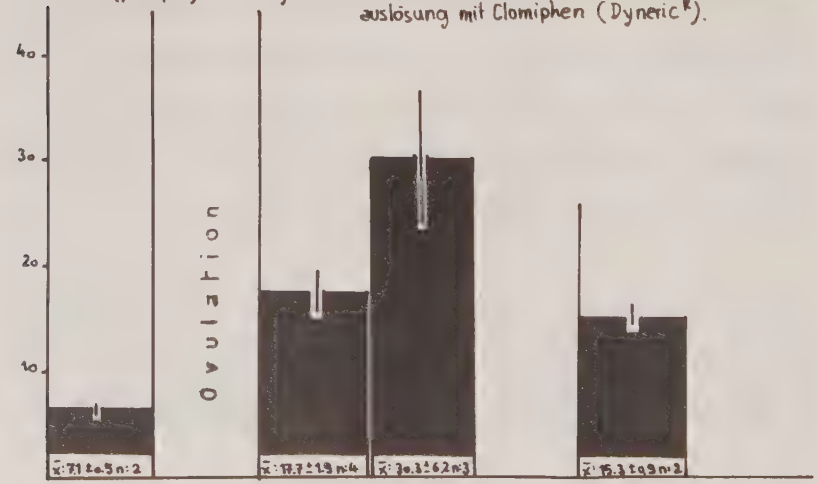
Tg p-o : Tage post ovulationem

Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma während der frühen und späten postovulatorischen Phase nach Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric®)




Figur : I

Darstellung der c-AMP Werte (pmol/ml) im Plasma 1.2.3.4.5.6.11 und 12 Tage nach erfolgter Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric®).




Figur : II

| vor Dyneric® | 1.-3. Tag | 4.-7. Tag | 8.-10. Tag | 11-13. Tag | post ovulationem |
|---|---|---|---|---|---|

zusammengefaßte c-AMP - Werte aus Figur I ($\bar{x} \pm$ S.E.M.)

## 3.7 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion einer hohen Östrogendosis um die Zyklusmitte ( "morning after" Injektion ).

Bei 16 Frauen, die wegen eines ungeschützten Koitus um die Zeit des Eisprungs ( 14 ± 2 Tage ) in unsere Sprechstunde kamen, wurde vor der Injektion einer hohen Östrogendosis Venenblut abgenommen und mittels Proteinbindungsmethode der Plasma c-AMP Spiegel ( direkt Kit Amersham ) bestimmt.
Bei 15 Frauen wurde 3 - 8 Tage nach Injektion einer hohen Östrogendosis ( "morning after" Injektion ) der c-AMP Spiegel im Plasma auf dieselbe Weise bestimmt. Aus diesem Kollektiv wurde ferner bei 6 Frauen vor der Östrogenspritze und 3,5,7,8 und 14 Tage nach der Injektion Venenblut abgenommen und der c-AMP Spiegel im Plasma gemessen.
Um eventuelle Korrelationen mit verschiedenen Hormonen feststellen zu können, wurde in denselben Proben $E_2$, Progesteron, FSH, LH und Prolaktin bestimmt.
( Prolaktin Kit der Firma Serono ).

Wir erhielten im einzelnen folgende Werte :

Vor "morning after" Injektion ( weiße Blöcke, $\bar{x} \pm$ S.E.M. )

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| c-AMP | $\bar{x}$ | : | 21.9 | ± 4.5 | n=16 |
| LH | $\bar{x}$ | : | 75.0 | ± 23 | n=10 |
| FSH | $\bar{x}$ | : | 422.0 | ± 177 | n=7 |
| $E_2$ | $\bar{x}$ | : | 71.0 | ± 51 | n=10 |
| Prolaktin | $\bar{x}$ | : | 8.3 | ± 4.2 | n=6 |

Für Progesteron ergaben sich keine sinnvollen Ergebnisse.

Nach Injektion mit hohen Östrogendosen ( "morning after" Injektion ) erhielten wir demgegenüber folgende Werte ( schwarze Blöcke, $\bar{x} \pm$ S.E.M. ).

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| c-AMP | $\bar{x}$ | : | 12.4 | ± 4.3 | n=15 |
| LH | $\bar{x}$ | : | 31.4 | ± 12.0 | n=8 |
| FSH | $\bar{x}$ | : | 168.0 | ±116.0 | n=8 |
| Prolaktin | $\bar{x}$ | : | 17.4 | ± 6.5 | n=5 |

Für Progesteron und $E_2$ ergaben sich keine sinnvollen Ergebnisse.

Desweiteren fanden wir - siehe auch Darstellung Blatt II :

LH korreliert mit c-AMP im Plasma vor der Östrogeninjektion linear positiv ( $2p < 0.05$, $r = 0.80$, $n=8$ )

FSH korreliert mit c-AMP im Plasma vor der Östrogeninjektion linear positiv ( $2p < 0.05$, $r = 0.64$, $n=7$ )

$E_2$ korreliert mit c-AMP im Plasma vor der Östrogeninjektion linear negativ ( $2p < 0.05$, $r = 0.90$, $n=9$ )

Prolaktin korreliert mit c-AMP im Plasma vor der Östrogeninjektion linear negativ ( $2p < 0.05$, $r = 0.98$, $n=5$ ).

Für Progesteron konnte keine brauchbare Korrelation gefunden werden.

Auch konnte nach der Injektion mit einer hohen Östrogendosis ( "morning after" Injektion ) mit keinem der Hormone mehr eine sinnvolle Korrelation hergestellt werden.

Ferner konnten wir an 6 Frauen - denen wir vor und einige Tage nach der Östrogeninjektion Venenblut abgenommen hatten - zeigen, daß nach einem steilen Abfall der c-AMP Konzentration unmittelbar nach der Injektion, der c-AMP Spiegel im Plasma etwa 14 Tage benötigt, bis sich die Ausgangslage wieder eingestellt hat.
( siehe auch Abbildung Blatt II )

prae injektionem

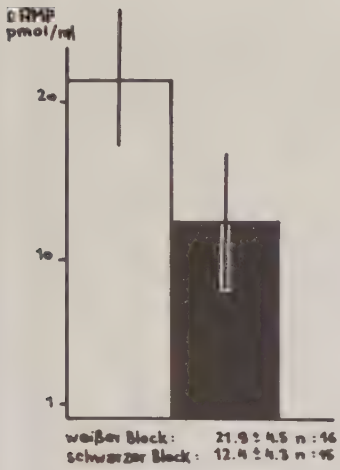
| Pbnr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | $E_2$ | Prog | FSH | LH | Prol |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 80 | M.G. | 23.06.75 | $9^{40}$ | 22.4 | 40 | 220 | - | 71 | - |
| 82 | M.C. | 22.07.75 | $11^{00}$ | 30.5 | 22 | 610 | - | - | - |
| 282 | D.B. | 16.10.75 | - | 22.4 | 76 | 346 | 471 | - | 7 |
| 332 | H.D. | 08.12.75 | - | 13.7 | 108 | 828 | 482 | 45 | 15 |
| 84 | F.U. | 13.06.75 | - | 18.2 | 60 | 460 | - | - | - |
| 70 | K.D. | 24.06.75 | $13^{00}$ | 29.1 | 21 | 2910 | 564 | - | - |
| 99 | F.B. | 13.06.75 | - | 22.8 | 21 | 160 | 151 | 55 | - |
| 4 | W.C. | 03.07.75 | $12^{45}$ | 25.0 | 50 | 630 | - | 88 | - |
| 205 | K.E. | 17.11.75 | - | 17.2 | - | 1104 | - | 65 | 13 |
| 279 | P.G. | 01.12.75 | - | 20.5 | - | 808 | 496 | 115 | 7 |
| 37 | L.M. | 28.07.75 | $10^{30}$ | 21.9 | - | 600 | 75 | 82 | - |
| 307 | N.P. | 04.12.75 | - | 26.7 | - | 4051 | 630 | 112 | - |
| 26 | K.M. | 24.06.75 | $16^{30}$ | 22.8 | - | 2000 | - | 55 | 4 |
| 320 | G.H. | 05.12.75 | - | 14.1 | 97 | 522 | 157 | 57 | 4 |
| 97 | L.A. | 13.06.75 | $9^{40}$ | 21.0 | - | - | - | - | - |
| 41 | G.V. | 02.07.75 | $9^{00}$ | 21.3 | - | - | - | - | - |

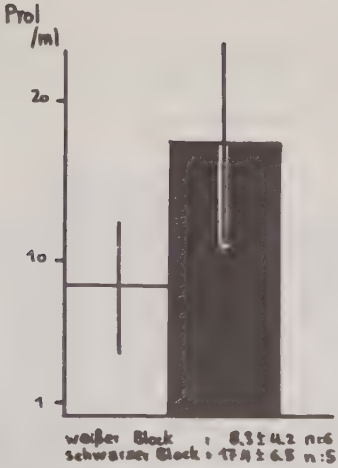
Prol= Prolaktin

post injektionem

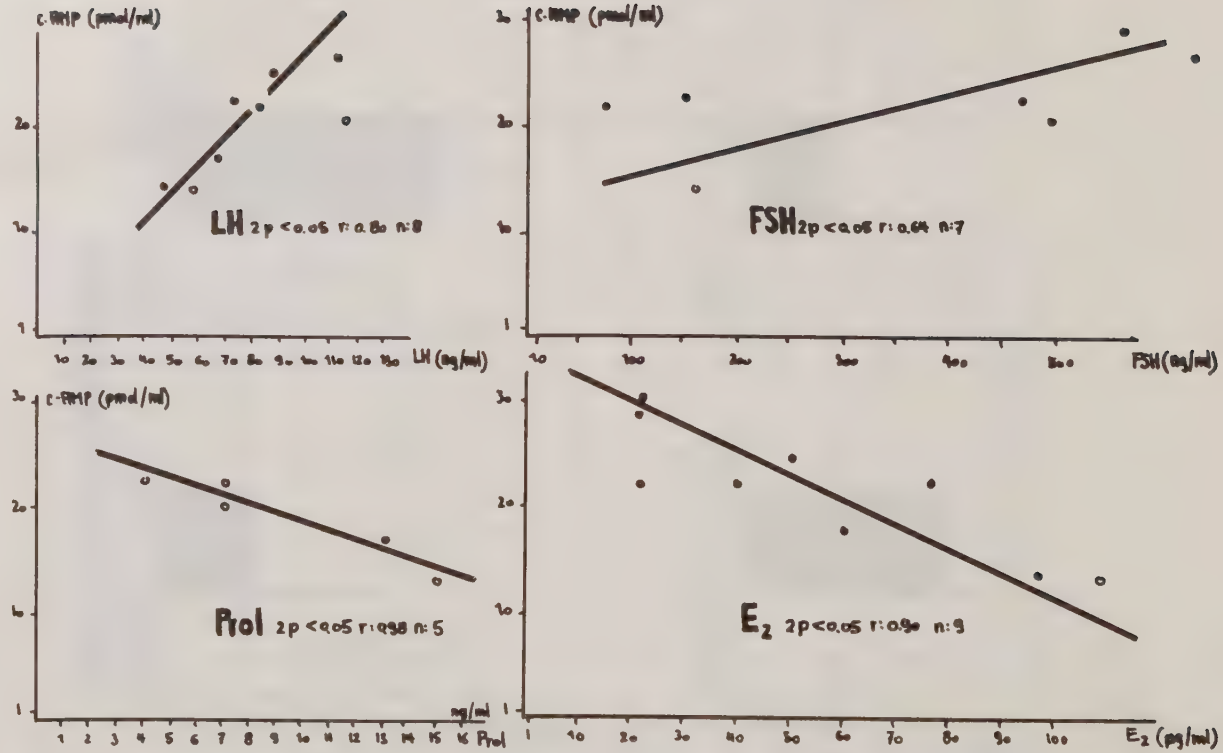
| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | $E_2$ | Prog | FSH | LH | Prol | Tg p.i. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 81 | S.M. | 16.06.75 | $12^{30}$ | 10.5 | 47 | 2780 | 103 | - | - | - |
| 264 | H.G. | 03.11.75 | - | 13.2 | 174 | 12032 | 11 | 36 | 28 | 7 |
| 202 | W.J. | 03.12.75 | - | 14.6 | 171 | 1641 | 290 | 20 | 16 | 6 |
| 58 | F.H. | 18.06.75 | $11^{30}$ | 7.7 | 46 | 3180 | - | 38 | - | 5 |
| 90 | K.D. | 30.06.75 | $16^{30}$ | 16.4 | 71 | 1850 | - | - | - | 6 |
| 93 | F.B. | 16.06.75 | $12^{00}$ | 5.7 | - | 360 | - | 26 | - | 3 |
| 60 | W.C. | 17.07.75 | $14^{15}$ | 19.3 | - | - | - | - | - | 14 |
| 268 | K.E. | 25.11.75 | - | 13.9 | 322 | 5191 | 257 | 38 | - | 8 |
| 327 | P.G. | 08.12.75 | - | 11.1 | 441 | 3683 | 350 | 18 | - | 7 |
| 322 | G.H. | 12.12.75 | - | 18.2 | 255 | 836 | 67 | 55 | 21 | - |
| 212 | B.M. | 01.12.75 | - | 18.4 | 426 | 226 | 199 | 20 | 12 | - |
| 16 | B.K. | 17.07.75 | $12^{20}$ | 8.5 | 96 | 5140 | 64 | - | 10 | - |
| 86 | M.R. | 30.06.75 | $15^{30}$ | 6.1 | - | - | - | - | - | 7 |
| 295 | M.P. | 20.10.75 | $15^{00}$ | 12.0 | - | - | - | - | - | - |
| 134 | K.M. | 29.08.75 | $13^{50}$ | 10.5 | - | - | - | - | - | - |

Tg p.i. : Tage post injektionem



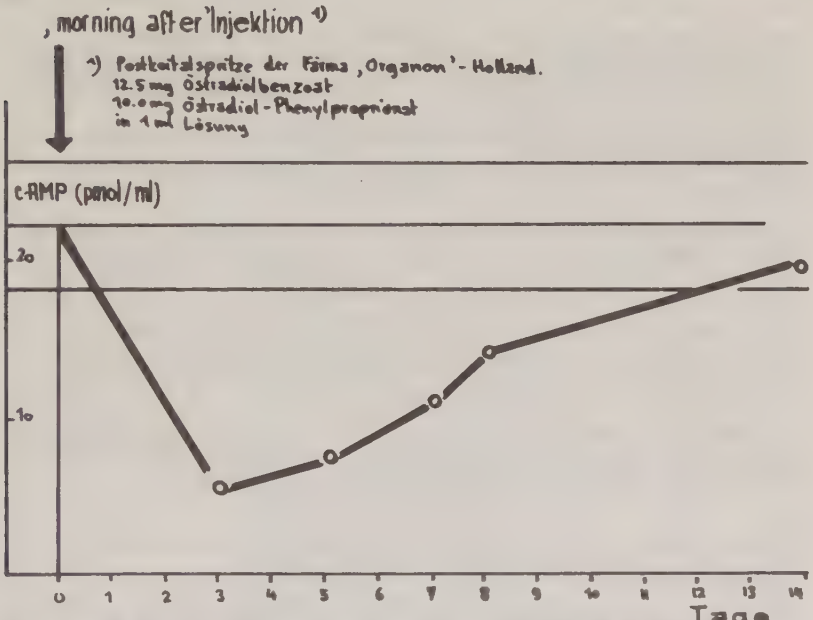



weißer Block: vor 'morning after' Injektion
schwarzer Block: nach 'morning after' Injektion




lineare Korrelation des c-AMP Spiegels im Plasma von Normalpersonen (14.-21. Tag) mit (LH, FSH, Prol, $E_2$) im Plasma (vor „MA")

## Verhalten des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) nach Gabe einer hohen Östrogendosis ('morning after' Injektion.




steiler Abfall des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) unmittelbar nach Injektion mit einer hohen Östrogendosis ('morning after' Injektion) und allmählicher Wiederanstieg der c-AMP Werte. Nach etwa 14 Tagen ist der Ausgangswert der c-AMP Spiegel im Plasma wieder erreicht.
(die schraffierte Fläche gibt $\bar{x} \pm$ S.E.M. = 22.1 ± 4.1 n=6 der 6 Patientinnen vor der 'morning after' Injektion an!)

### vor ,ma'

| PNr | Name | Datum Tag | Zyklus | c-AMP | $E_2$ | Prog | FSH | LH | Prol |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 84 | F.U. | 13.06.75 | - | 18.2 | 60 | 460 | - | - | - |
| 70 | K.D. | 24.06.75 | $13^{tag}$ | 29.1 | 21 | 160 | 564 | - | - |
| 99 | F.B. | 13.06.75 | - | 22.8 | 21 | 270 | 151 | 55 | - |
| 4 | W.C. | 9.07.75 | $12^{tag}$ | 25.0 | 50 | 630 | - | 88 | - |
| 205 | K.E. | 17.11.75 | - | 17.2 | - | 114 | - | 65 | 13 |
| 279 | P.G. | 1.12.75 | - | 20.5 | - | 808 | 496 | 115 | 7 |

c-AMP und Hormonkonzentrationen im Plasma bei 6 Patientinnen (14±2. Zyklustag) vor der Injektion mit einer hohen Östrogendosis ('morning after' Injektion).

### nach ,ma'

| PNr | Name | Datum Tag | Zyklus | c-AMP | $E_2$ | Prog | FSH | LH | Tage n. Inj. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 58 | RO. | 18.06.75 | $14^{tag}$ | 17.7 | 46 | 3140 | - | 38 | 5 Tg |
| 30 | KD. | 30.06.75 | $16^{tag}$ | 15.4 | 71 | 1851 | - | - | 6 Tg |
| 33 | F.B. | 16.06.75 | $12^{tag}$ | 5.7 | - | 360 | - | 26 | 3 Tg |
| 60 | WC. | 17.07.75 | $14^{tag}$ | 19.3 | - | - | - | - | 14 Tg |
| 268 | K.E. | 25.11.75 | - | 13.9 | 322 | 5931 | 257 | 38 | 8 Tg |
| 327 | P.G. | 8.12.75 | - | 11.4 | 991 | 3880 | 350 | 18 | 7 Tg |

c-AMP und Hormonkonzentrationen im Plasma bei denselben Patientinnen (3.5.6,7,8 und 14) Tage nach der 'morning after' Injektion.

## 3.8 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Behandlung mit dem Prolaktinhemmer CB 154.

Bei 7 Patientinnen mit Galaktorrhoe und sekundärer Amenorrhoe, sowie 2 Patientinnen mit primärer Sterilität ohne jegliche Medikation wurde vor Behandlungsbeginn Venenblut entnommen und der c-AMP Spiegel im Plasma mittels Proteinbindungsmethode ( direkt Kit Amersham ) bestimmt.
Bei 2 Patientinnen mit Galaktorrhoe wurde ebenso verfahren.

Ferner wurde von 8 Patientinnen mit primärer Amenorrhoe und 3 Patientinnen mit primärer Sterilität nach 4-wöchiger Behandlung mit CB 154 Venenblut entnommen und der c-AMP Spiegel im Plasma bestimmt.

In denselben Proben wurde bei 3 Patientinnen vor Behandlungsbeginn und bei 7 Patientinnen nach 4 wöchiger Behandlung mit CB 154 $E_2$, Progesteron, FSH, LH und Prolaktin im Plasma bestimmt.

Ausserdem wurden bei 4 Patientinnen mit Galaktorrhoe die c-AMP Spiegel im Plasma vor und nach Ovulationsauslösung unter CB 154 Medikation untersucht.

Für c-AMP im Plasma ergaben sich folgende Werte :
( pmol / ml, $\bar{x} \pm$ S.E.M. )

Vor Behandlungsbeginn mit CB 154 ( weißer Block )
$\bar{x}$ : 24.8 $\pm$ 5.5 n=9

unter Behandlung mit CB 154 ( schwarzer Block )
$\bar{x}$ : 13.7 $\pm$ 5.4 n=18

Soweit die niedere Fallzahl der übrigen, im Plasma gemessenen Hormone, überhaupt eine Aussage erlaubt, ergab sich folgende Tendenz :

Vor Behandlungsbeginn mit CB 154 ( $\bar{x} \pm$ S.E.M. ):

| | | | |
|---|---|---|---|
| LH | : | 25 $\pm$ 11 | n=3 |
| FSH | : | 107 $\pm$ 61 | n=3 |
| $E_2$ | : | 52 $\pm$ 14 | n=2 |
| Progesteron | : | 310 $\pm$ 99 | n=2 |

unter Behandlung mit CB 154 :

| | | | |
|---|---|---|---|
| LH | : | 40 $\pm$ 14 | n=5 |
| FSH | : | 70 $\pm$ 43 | n=4 |
| $E_2$ | : | 45 $\pm$ 16 | n=6 |
| Progesteron | : | 416 $\pm$ 160 | n=4 |

Ferner ergab sich eine linear negative Korrelation für LH mit c-AMP im Plasma unter CB 154 Behandlung ( $2p < 0.05$, $r=0.91$, $n=5$ ).

Für alle anderen Hormone erschien eine Korrelationsrechnung wegen der zu geringen Anzahl verfügbarer Hormonwerte nicht sinnvoll.

Bei 4 Patientinnen konnten c-AMP Werte im Plasma sowohl vor Behandlungsbeginn, als auch nach erfolgter Ovulation unter CB 154 Behandlung gemessen werden.

Im einzelnen erhielten wir folgende c-AMP Werte im Plasma ( pmol / ml ) :

| | | |
|---|---|---|
| Patientin I | (T.J.) unter erfolgloser Behandlung mit CB 154 (BT monophasisch) | 9.8 |
| | Nach Ovulationsauslösung unter CB 154 (12.Tag Corpus luteum Phase) | 19.1 |
| Patientin II | (S.G.) vor Behandlung mit CB 154 (BT monophasisch) | 9.9 |
| | nach Ovulationsauslösung mit CB 154 (20. Tag, Corpus luteum Phase) | 17.0 |
| | nach Ovulationsauslösung mit CB 154 (19. Tag, Corpus luteum Phase) | 18.4 |
| Patientin III | (L.J.) vor Behandlung mit CB 154 (BT monophasisch) | 20.0 |
| | unter CB 154 Behandlung ohne Ovulationsauslösung | 11.0 |
| | unter CB 154 Behandlung ohne Ovulationsauslösung | 13.0 |
| | nach Ovulationsauslösung unter CB 154 | 16.4 |
| Patientin IV | (K.G.) vor Behandlung mit CB 154 (BT monophasisch) | 24.4 |
| | unter CB 154 Behandlung ohne Ovulationsauslösung | 24.7 |
| | kurz nach erfolgter Ovulation unter CB 154 Behandlung | 7.4 |

Vor Behandlung mit CB 154

17K : 17-Ketosteroide im Urin (nach Zimmermann)

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | 17K | BT | LP | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 319 | M.A. | 08.12.75 | - | 20.2 | - | mono | 17.Tg | Galaktorrh. prim.Steril. |
| 39 | L.J. | 08.08.75 | $12^{20}$ | 20.0 | - | mono | - | Galaktorrh. |
| 292 | R.B. | 15.10.75 | $14^{00}$ | 21.5 | - | mono | vor 120Tg | Galaktorrh. Akne |
| 52 | V.J. | 30.06.75 | $15^{15}$ | 29.5 | 4.5 | mono | - | Galaktorrh. post pill |
| 13 | K.J. | 01.07.75 | $14^{00}$ | 24.4 | - | mono | - | Galaktorrh. post part 69 |
| 277 | R.A. | 11.11.75 | - | 38.3 | 17.9 | mono | 11.Tg | Galaktorrh. stat.Tumor |
| 281 | S.M. | 10.11.75 | - | 25.5 | - | mono | - | Galaktorrh. sek.Amenorr. |
| 149 | S.M. | 29.07.75 | $15^{30}$ | 21.9 | - | mono | 29.Tg | prim.Steril. Zyklusirreg |
| 230 | L.B. | 05.11.75 | - | 22.3 | - | mono | 60.Tg | primäre Sterilität |
| 356 | B.F. | 15.12.75 | - | 24.4 | 13.6 | mono | - | Oligomenorr |
| 220 | R.A. | 02.12.75 | - | 60.7 | - | mono | 21.Tg | Galaktorrh. bds.Hypothym |
| 233 | Z.R. | 20.10.75 | - | 77.5 | - | - | - | Galaktorrh. Hirsutismus |

220 : 2x1 Tabl. Spongiosal$^{R}$ pro die
2x1 Tabl. Strodival$^{R}$ pro die

233 : vom 16.9. - 13.10.75 Hydropertubation mit 20 ml Cortison - Antibiotikagemisch.

Alle anderen Patientinnen waren ohne jegliche Medikation !!

unter CB 154 Medikation

| Pbn | Nam | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | 17 | BT | LP | Diagnose | Medikat. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | Z.G. | 22.07.75 | $14^{10}$ | 22.9 | - | m | - | Galaktorrh. (hypogonado | 2x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 152 | R.G. | 16.09.75 | - | 8.4 | - | m | - | Galaktorrh. Sterilität | 2x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 126 | H.M. | 01.08.75 | $10^{40}$ | 23.6 | - | m | - | Galaktorrh. post part | 2x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 106 | S.U. | 08.09.75 | $14^{00}$ | 17.0 | - | - | - | Galaktorrh. prim.Steril | 2x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 269 | B.E. | 05.11.75 | - | 17.3 | 18.8 | - | Apr 75 | Galaktorrh. Akne,sek.A. | unter CB 154 |
| 65 | B.G. | 16.06.75 | $15^{30}$ | 3.4 | - | m | 39 Tg | Galaktorrh. post part | 2x5mg/tgl seit 8 Wo |
| 113 | J.Z. | 20.06.75 | $15^{45}$ | 8.1 | 25.7 | m | - | Galakt.bds. hypogonado. | 2x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 81 | M.C. | 22.07.75 | $11^{00}$ | 10.5 | - | m | 13 Tg | Galaktorrh. Amenorrhoe | 3x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 226 | P.J. | 26.11.75 | - | 9.9 | 17.2 | m | - | sek.Amenorr Hirsutismus | 1x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 303 | S.M. | 08.12.75 | - | 23.2 | - | - | - | sek. Amenorrhoe | unter CB 154 |
| 162 | S.M. | 09.09.75 | $15^{45}$ | 14.7 | - | m | - | prim.Steril Zyklusirreg | unter CB 154 |
| 204 | L.B. | 02.12.75 | - | 15.5 | - | - | - | prim.Steril | 3x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 354 | I.A. | 15.12.75 | - | 8.8 | - | m | - | sek.Amenorr prim.Steril | unter CB 154 |
| 341 | M.H. | 09.12.75 | - | 13.7 | 17.9 | - | 26. Tg | prim.Amenorr Akne | 2x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 358 | S.K. | 11.12.75 | - | 12.0 | - | - | 23. Tg | prim. Sterilität | 3x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 105 | B.A. | 11.08.75 | $14^{30}$ | 15.5 | - | m | 28. Tg | sek. Amenorrhoe | 2x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 324 | L.A. | 04.12.75 | - | 11.8 | 7.1 | - | - | sek.Amenorr post pill | 2x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 272 | M.H. | 05.11.75 | - | 11.5 | - | m | - | sek. Amenorrhoe | 3x5mg/tgl seit 4 Wo |

17 : 17-Ketosteroide im Urin nach Zimmermann

BT : Basaltemperatur

m : monophasisch

Einzeldarstellung T.J.: Ovulationsauslösung unter CB 154
Diagnose : sekundäre Amenorrhoe

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | BT | LP | Medikation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 299 | T.J. | 22.10.75 | - | 9.8 | mono | - | 2x5mg/tgl seit 4 Wo |
| 252 | T.J. | 24.11.75 | - | 19.1 | biph | 12.Tg CL-Pha | 3x5mg/tgl seit 4 Wo |

Einzeldarstellung S.G.: Ovulationsauslösung unter CB 154
Diagnose : Galaktorrhoe und primäre Sterilität

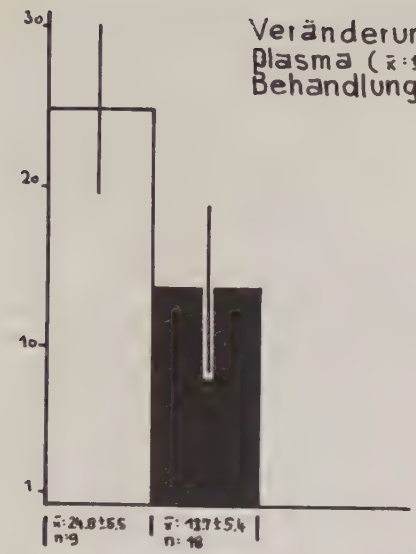
| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | BT | LP | Medikation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 132 | S.G. | 20.08.75 | - | 9.9 | mono | 23.Tg | vor CB 154 |
| 245 | S.G. | 22.10.75 | $13^{00}$ | 17.0 | biph | 20.Tg CL-Pha | 2x5mg/tgl seit 8 Wo |
| 284 | S.G. | 17.11.75 | - | 18.4 | biph | 19.Tg CL-Pha | 2x5mg/tgl seit 11 Wo |

Einzeldarstellung L.J.: Ovulationsauslösung unter CB 154
Diagnose : Galaktorrhoe

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | BT | LP | Medikation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 39 | L.J. | 08.08.75 | $12^{20}$ | 20.0 | mono | - | vor CB 154 |
| 147 | L.J. | 11.08.75 | $14^{00}$ | 11.0 | mono | - | unter 2x5mg/tgl |
| 250 | L.J. | 29.10.75 | - | 13.0 | mono | - | unter 3x5mg/tgl |
| 259 | L.J. | 18.11.75 | - | 16.4 | biph | - | unter CB 154 |

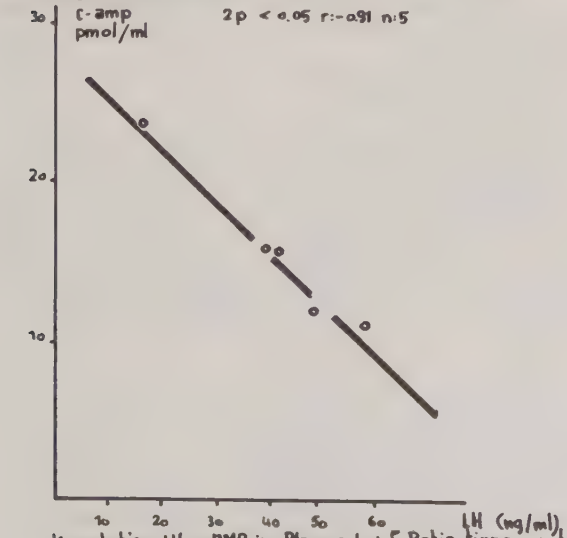
Einzeldarstellung K.J.: Ovulationsauslösung und Konzeption unter CB 154
Diagnose: Galaktorrhoe post partum 69; ab PbNr 316 Frühgravidität

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | BT | LP | Medikation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | K.J. | 01.07.75 | $14^{00}$ | 24.4 | mono | - | vor CB 154 |
| 46 | K.J. | 29.07.75 | $11^{25}$ | 24.7 | - | - | 2x5mg/tgl seit 29 Tg |
| 118 | K.J. | 19.08.75 | $14^{25}$ | 7.4 | post ovulat | - | 2x5mg/tgl seit 50 Tg |
| 110 | K.J. | 25.08.75 | $10^{00}$ | 11.9 | - | - | 2x5mg/tgl seit 56 Tg |
| 316 | K.J. | 08.12.75 | - | 13.9 | - | - | - |




Weiße Säule: c-AMP (pmol/ml x̄ ± S.E.M) Konzentration im Plasma bei 9 Patientinnen mit Galaktorrhoe und sekundärer Amenorrhoe vor Behandlungsbeginn.

Schwarze Säule: c-AMP (pmol/ml x̄ ± S.E.M) Konzentration im Plasma bei 18 Patientinnen mit Galaktorrhoe und sekundärer Amenorrhoe nach 4-6 wöchentlicher Behandlung mit CB 154




Korrelation LH-c-AMP im Plasma bei 5 Patientinnen mit Galaktorrhoe und sekundärer Amenorrhoe nach 4 wöchentlicher Behandlung mit CB 154

3.9 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei Hirsutismus unter Medikation mit Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$.

Bei 13 Patientinnen, die mit klinisch ausgeprägtem Hirsutismus (idiopathischer, ovarieller, adrenaler) in unsere Sprechstunde kamen, wurde vor jeglicher Medikation Venenblut abgenommen und der c-AMP Spiegel im Plasma (direkt Kit Amersham) bestimmt. Bei 20 Frauen mit Hirsutismus wurde nach drei, bei 4 Frauen nach sechs und bei 8 Frauen nach neun Behandlungszyklen mit Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$ ebenso verfahren.
Bei 4 Patientinnen wurde nach Absetzen einer 9-monatigen Medikation und anschließendem Wiederauftreten der Symptome ebenfalls Venenblut abgenommen und der c-AMP Spiegel im Plasma bestimmt.
Um eventuell Zusammenhänge zwischen c-AMP im Plasma und den 17-Ketosteroiden im Urin herstellen zu können, wurden außerdem bei 10 Frauen dieses Kollektivs die 17-Ketosteroide im Urin ( mg/24h nach Zimmermann ) vor Behandlungsbeginn, bei 13 Patientinnen nach drei Behandlungszyklen, bei 4 Patientinnen nach sechs und bei 6 Patientinnen nach neun Behandlungszyklen mit Androcur$^{R}$/ Progynon C$^{R}$ gemessen.

Wir erhielten bei den von uns untersuchten Patientinnen folgende c-AMP Konzentrationen im Plasma ( pmol / ml , $\bar{x}$ : $\pm$ S.E.M. ) :

| | | |
|---|---|---|
| c-AMP im Plasma vor Medikationsbeginn | $\bar{x}$ :28.3$\pm$13.4 | n=13 |
| c-AMP im Plasma unter Androcur$^{R}$/ Progynon C$^{R}$ (3.Behandlungszyklus) | $\bar{x}$ :13.9$\pm$ 5.0 | n=20 |
| c-AMP im Plasma unter Androcur$^{R}$/ Progynon C$^{R}$ (6.Behandlungszyklus) | $\bar{x}$ :13.3$\pm$ 4.3 | n=4 |
| c-AMP im Plasma unter Androcur$^{R}$/ Progynon C$^{R}$ (9.Behandlungszyklus) | $\bar{x}$ :13.1$\pm$ 4.2 | n=8 |
| c-AMP im Plasma nach Medikation und Wiederauftreten der Symptome | $\bar{x}$ :23.2$\pm$ 7.7 | n=4 |

Weiteren konnten wir bei den obigen Patientinnen die Ketosteroide im Urin (mg/24h nach Zimmermann) S.E.M. bestimmen.

| | | |
|---|---|---|
| Ketosteroide im Urin vor Medikationsbeginn | $\bar{x}$ :16.1$\pm$ 7.4 | n=10 |
| Ketosteroide im Urin unter Androcur$^{R}$/ Progynon C$^{R}$(3.Behandlungszyklus) | $\bar{x}$ :12.8$\pm$ 4.7 | n=13 |
| Ketosteroide im Urin unter Androcur$^{R}$/ Progynon C$^{R}$(6.Behandlungszyklus) | $\bar{x}$ :11.8$\pm$ 2.3 | n=4 |
| Ketosteroide im Urin unter Androcur$^{R}$/ Progynon C$^{R}$(9.Behandlungszyklus) | $\bar{x}$ : 9.7$\pm$ 4.4 | n=6 |

Bei den Patientinnen, bei denen wir einen Zyklustag eruiren konnten, fanden wir folgende Zusammenhänge :

vor Medikationsbeginn :

| PbNr | Zyklustag | c-AMP | 17-Keto | sonstiges |
|---|---|---|---|---|
| 125 | 3. Tag | 18.0 | 13.2 | - |
| 203 | 7. Tag | 16.0 | 16.1 | - |
| 223 | 8. Tag | 45.3 | - | starke Akne |
| 216 | 11. Tag | 43.3 | 26.3 | - |
| 121 | 12. Tag | 20.9 | 12.8 | - |
| 57 | 28. Tag | 21.1 | - | gering.Hirs. |
| 23 | 28. Tag | 30.8 | 6.0 | starke Behaar. |

3. Behandlungszyklus unter Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$:

| PbNr | Zyklustag | c-AMP | 17-Keto | sonstiges |
|---|---|---|---|---|
| 219 | 6. Tag | 20.8 | - | Akne zugen. |
| 45 | 8. Tag | 15.2 | 16.0 | - |
| 48 | 10. Tag | 17.4 | 14.2 | - |
| 143 | 12. Tag | 3.7 | - | Behaar.stop |
| 145 | 16. Tag | 14.8 | 8.8 | Akne weg |
| 165 | 17. Tag | 15.7 | - | starke Behaar. |
| 88 | 20. Tag | 17.9 | 9.6 | Akne+Behaar. besser |

6. Behandlungszyklus unter Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$:

| PbNr | Zyklustag | c-AMP | 17-Keto | sonstiges |
|---|---|---|---|---|
| 130 | 13. Tag | 11.8 | 8.3 | Akne besser |

9. Behandlungszyklus unter Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$:

| PbNr | Zyklustag | c-AMP | 17-Keto | sonstiges |
|---|---|---|---|---|
| 360 | 19. Tag | 12.5 | 6.5 | - |
| 218 | 24. Tag | 15.7 | - | - |

17-Keto = 17-Ketosteroide im Urin (mg/24h nach Zimmermann)

Vor Medikationsbeginn :

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | LP | 17-Ket | Hirsutismus | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | A | B | H |
| 239 | H.J. | 21.10.75 | $16^{00}$ | 15.7 | - | 13.1 | + | +(+) | - |
| 260 | H.U. | 01.12.75 | - | 16.7 | - | 12.7 | + | ++(+) | - |
| 23 | F.M. | 28.07.75 | $15^{50}$ | 30.8 | 28.Tg | 6.0 | - | ++(+) | - |
| 232 | R.E. | 20.10.75 | - | 23.6 | 44.Tg | - | + | +(+) | + |
| 121 | R.M. | 11.08.75 | $13^{50}$ | 20.9 | 12.Tg | 12.8 | + | +(+) | - |
| 120 | F.R. | 06.08.75 | $14^{55}$ | 48.3 | - | 21.7 | + | ++ | - |
| 206 | H.K. | 26.11.75 | - | 16.3 | - | - | - | ++ | - |
| 57 | K.R. | 18.07.75 | $10^{30}$ | 21.1 | 28.Tg | - | + | + | - |
| 240 | B.M. | 24.11.75 | - | 52.4 | - | 30.6 | + | +(+) | - |
| 125 | F.B. | 30.07.75 | $12^{25}$ | 18.0 | 3.Tg | 13.2 | +(+) | ++ | - |
| 203 | E.H. | 01.12.75 | - | 16.0 | 7.Tg | 16.1 | - | ++ | - |
| 216 | R.M. | 26.11.75 | - | 43.3 | 11.Tg | 26.3 | + | ++(+) | (+) |
| 223 | P.E. | 13.11.75 | - | 45.3 | 8.Tg | 8.3 | ++ | - | +(+) |

A = Akne
B = Behaarung
H = Haarausfall

17-Ket = 17-Ketosteroide im Urin nach Zimmermann (mg/24h)

Abn.Tag = Abnahmetag

Zeit = Uhrzeit der Probenabnahme

3. Behandlungszyklus unter Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$

| PbNr | Name | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | LP | 17-K | Hirsutismus A | Hirsutismus B | Hirsutismus H | Behandlungserf. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 249 | H.G. | 22.10.75 | - | 9.8 | - | 16.2 | + | ++ | - | Akne verstärkt |
| 89 | T.E. | 23.10.75 | $15^{15}$ | 17.9 | - | 9.6 | | +(+) | + | Akne weg |
| 165 | T.E. | 16.09.75 | - | 15.7 | 17.Tg | - | - | +++ | - | - |
| 9 | M.E | 17.07.75 | $10^{00}$ | 19.7 | - | 20.2 | + | +(+) | - | Akne bes Haare bes |
| 143 | W.R. | 12.08.75 | $11^{50}$ | 3.7 | 12.Tg | - | - | ++ | - | Behaarung gestoppt |
| 30 | H.H. | 26.06.75 | $14^{00}$ | 14.4 | - | 9.4 | - | - | + | Alopezie leichtgeb |
| 247 | H.B. | 15.11.75 | $17^{00}$ | 17.0 | - | - | +(+) | ++ | + | Seborr, Ak Behaa.bes |
| 140 | B.B. | 18.08.75 | $14^{50}$ | 6.5 | - | - | + | +(+) | - | Behaarung besser |
| 115 | G.B. | 11.08.75 | $14^{20}$ | 19.2 | - | 7.5 | + | +(+) | - | Behaarung besser |
| 219 | B.B. | 11.11.75 | - | 20.8 | 6.Tg | - | ++ | ++ | - | Akne etw. zugenomm. |
| 79 | M.E. | 13.06.75 | - | 13.3 | - | - | (+) | + | - | Akne besser |
| 45 | M.B. | 22.07.75 | $14^{15}$ | 15.1 | 8.Tg | 16.0 | (+) | ++ | - | - |
| 56 | W.M. | 30.06.75 | $14^{30}$ | 9.9 | - | 7.0 | (+) | + | - | Akne besser |
| 270 | F.B. | 03.12.75 | - | 13.5 | - | 13.2 | - | +(+) | - | Akne weg Behaar bes |
| 94 | M.P. | 23.06.75 | $16^{00}$ | 8.6 | - | - | + | +(+) | - | Akne, Behaar.zuge |
| 145 | B.L. | 13.08.75 | $14^{45}$ | 14.8 | 16.Tg | 8.8 | - | ++ | + | Akne weg |
| 146 | G.A. | 30.07.75 | $14^{50}$ | 18.4 | - | 12.4 | + | +(+) | - | Akne, Behaarbess. |
| 88 | M.P. | 23.07.75 | $15^{15}$ | 17.9 | 20.Tg | 9.6 | - | +(+) | + | Akne, Behaarbess. |
| 48 | R.U. | 05.08.75 | $13^{45}$ | 17.4 | 10.Tg | 14.2 | (+) | + | - | Akne, Behaarbess. |
| 96 | W.M. | 16.06.75 | $12^{00}$ | 4.8 | - | 22.7 | - | ++ | - | - |

A = Akne
B = Behaarung
H = Haarausfall
Abn.Tag: Abnahmetag
Zeit : Uhrzeit der Probenabnahme
17-K = 17-Ketosteroide im Urin (mg/24h nach Zimmermann)

| PbNr | Nam | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | LP | 17-K | Hirsutismus A | B | H | Behandl. erfolg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 130 | B.E. | 01.08.75 | - | 11.8 | 13.Tg | 8.3 | ++ | + | - | Akne bess. |
| 7 | T.G. | 24.07.75 | - | 20.3 | - | 12.4 | - | + | - | Behaarung gestoppt |
| 73 | F.B. | 16.06.75 | - | 12.4 | - | 14.7 | +(+) | ++ | - | Symptome besser |
| 334 | H.U. | 10.12.75 | - | 8.5 | - | 11.6 | - | +(+) | - | - |

6. Behandlungszyklus unter Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$

9. Behandlungszyklus unter Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$

| PbNr | Nam | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | LP | 17-K | Hirsutismus A | B | H | Behandl. erfolg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 218 | W.B. | 18.11.75 | - | 15.7 | 24.Tg | - | + | ++ | - | - |
| 338 | A.D. | 10.12.75 | - | 16.4 | - | 18.7 | - | +++ | - | Symptome nicht geb. |
| 360 | M.E. | 09.12.75 | - | 12.5 | 19.Tg | 6.5 | + | ++ | - | - |
| 251 | G.J. | 13.10.75 | $14^{30}$ | 4.5 | 32.Tg | 12.3 | - | + | - | Behaarung besser |
| 261 | G.J. | 25.11.75 | - | 19.8 | - | 8.3 | + | +++ | - | Behaarung ohne Bess. |
| 104 | L.C. | 18.08.75 | $14^{45}$ | 10.2 | - | 11.1 | + | +++ | - | keine weitere Bess. |
| 162 | F.B. | 15.09.75 | $15^{45}$ | 14.7 | - | 7.5 | + | + | - | keine weitere Bess. |
| 68 | W.G. | 12.06.75 | $10^{00}$ | 11.9 | - | 6.0 | + | ++ | - | Verminder. des Haarausfalls |

Nach Absetzen der Behandlung mit Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$

| PbNr | Nam | Abn.Tag | Zeit | c-AMP | LP | 17-K | Hirsutismus A | B | H | Behandl. erfolg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 285 | K.M. | 04.11.75 | $15^{00}$ | 34.7 | - | - | + | + | + | Akne und Behaarzug. |
| 308 | H.M. | 25.12.75 | - | 19.3 | - | - | - | ++ | - | Behaarung wechselnd |
| 138 | S.M. | 29.07.75 | $15^{45}$ | 13.8 | 22.Tg | - | + | ++ | - | starke Zunahme der |
| 328 | G.A. | 12.12.75 | - | 25.9 | - | - | + | ++ | - | Symptome " " |

# Veränderung der 17 Ketosteroide im Urin (mg/24h $\bar{x} \pm$ S.E.M.) bei Hirsutismuspatientinnen unter Medikation mit Androcur®/Progynon C®

Veränderung des c-AMP-Spiegels im Plasma (pmol/ml, $\bar{x} \pm$ S.E.M.) bei Hirsutismuspatientinnen unter Medikation mit Androcur®/ Progynon C®

vor Behandlungsbeginn 3. Zyklus unter andr.-prog c 6. Zyklus unter andr.-prog c 9. Zyklus unter andr.-prog c nach Abbruch der Behandl.

## 3.10 : Circadiane Rhythmik des c-AMP im Plasma bei Normalpersonen und bei endokrinologischen Erkrankungen unterschiedlicher Genese mit und ohne Therapie.

Bei den Plasmaproben unserer 'Screening Untersuchung', bei denen wir zur Zeit der Probenabnahme eine genaue Uhrzeit eruieren konnten (Darstellung siehe bei den einzelnen Kapiteln) versuchten wir sowohl für unser Normkollektiv, als auch für die von uns untersuchten einzelnen endokrinologischen Krankheitsbilder, mit und ohne Therapie, eine circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma nachzuweisen.

Wir erhielten dabei folgende Werte :

Normkollektiv :
Für die zusammengefaßten Werte unseres Normkollektivs ergaben sich (pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M.)
von 8 - 11h : 18.6 ± 5.3 n=6
von 11 - 13h : 26.4 ± 3.4 n=4
von 13 - 16h : 15.9 ± 4.6 n=5

"morning after" Injektion :
Vor der Östrogengabe erhielten wir bei den von uns untersuchten Frauen ( 14. ± 2 Zyklustag )

Von 8 - 11h : 21.7 ± 0.5 n=4
von 11 - 13h : 28.2 ± 2.3 n=3 (geringe Fallzahl!)

nach der Östrogenspritze erhielten wir :

von 11 - 13h : 8.1 ± 1.7 n=4
von 13 - 16h : 12.0 ± 4.8 n=4

CB 154 :
Bei unseren Patientinnen mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe erhielten wir vor Behandlungsbeginn :

von 13 - 16h : 24.3 ± 3.2 n=4

unter CB 154 Behandlung fanden wir dann :

von 8 - 11h : 17.1 ± 6.6 n=2 (geringe Fallzahl!)
von 11 - 13h : 22.4 ± 6.3 n=6

und schließlich bei 2 Patientinnen unter Ovulationsauslösung mit CB 154 :

von 8 - 11h : 11.9 (Einzelwert)
von 11 - 13h : 22.4 + 2.4 n=2 (geringe Fallzahl!)
von 13 - 16h : 14.3 ± 7.3 n=3 (geringe Fallzahl!)

Hirsustismus :
Wir erhielten bei unseren Hirsutismuspatientinnen vor Medikationsbeginn :

von 13 - 16h : 29.1 ± 12.7 n=4

Auch in der nach Einzelwerten aufgeschlüsselten Darstellung erhielten wir einen Abfall um die Mittagszeit und eine steile Spitze um 15h, dem ein ebenso steiler Abfall um 16h folgte.

Nach 3 Behandlungszyklen mit Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$ erhielten wir :

von 11 - 13h : 4.3 ± 0.6 n=2 (geringe Fallzahl!)
von 13 - 16h : 14.8 ± 4.0 n=12

In der nach Einzelwerten aufgeschlüsselten Kurve erhielten wir einen steilen Abfall der Werte bis 12h, mit darauffolgendem Anstieg und anschließendem Hochbleiben der c-AMP Konzentration im Plasma, dem schließlich ein Abfall um 16h folgte.

Nach 9 Behandlungszyklen mit Androcur$^{R}$/ProgynonC$^{R}$ erhielten wir :

von 13 - 16h : 9.8 ± 4.2 n=3 (geringe Fallzahl!)

Nach Absetzen der Medikation erhielten wir :

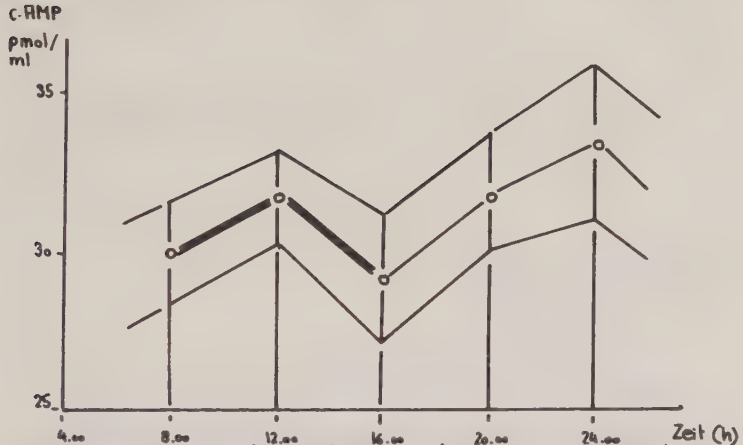
von 13 - 16h : 24.3 ± 10.5 n=2 (geringe Fallzahl!)

Clomiphen:
Bei unseren Patientinnen unter Ovulationsauslösung mit Clomiphen erhielten wir :

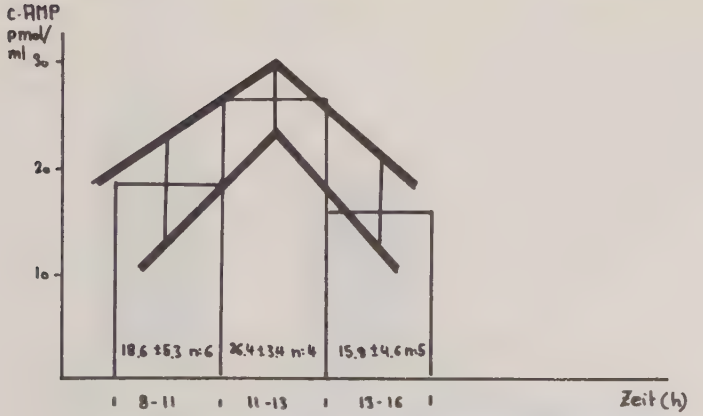
von 9 - 11h : 24.9 ± 16.3 n=4
von 13 - 16h : 20.0 ± 8.1 n=4

HMG :
Bei 1 Patientin unter Ovulationsstimulation mit HMG erhielten wir in der nach Einzelwerten aufgeschlüsselten Kurve einen steilen Anstieg bis zur Mittagszeit (12 - 13h) und anschließend einen ebenso steilen Abfall bis gegen 16h (geringe Fallzahl!)

# circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) von Normalpersonen

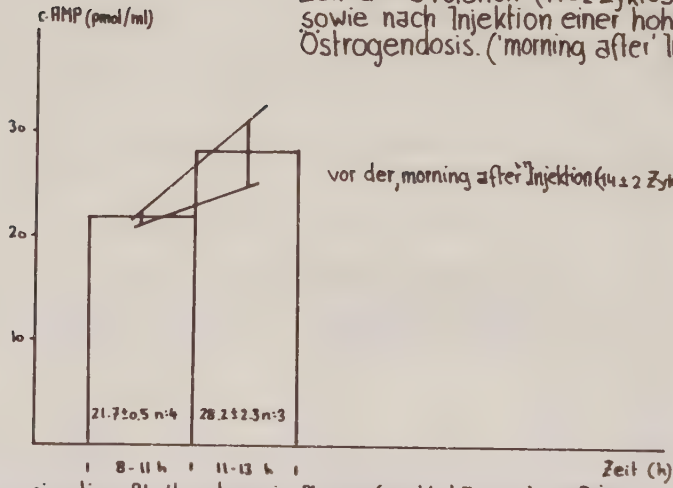



circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma von Normalpersonen. (pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M.) nach Holmes et al (1974)

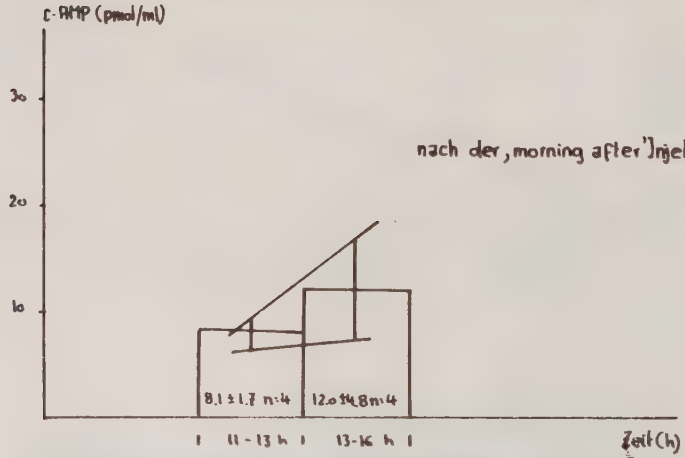



circadiane Rhythmuskurve des c-AMP Spiegels im Plasma des von uns untersuchten Normkollektivs (c-AMP im Plasma pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M.)

circadiane Rhythmik des c-AMP im Plasma (pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M.) von Personen zur Zeit der Ovulation (14±2 Zyklustage) sowie nach Injektion einer hohen Östrogendosis. ('morning after' Injektion)

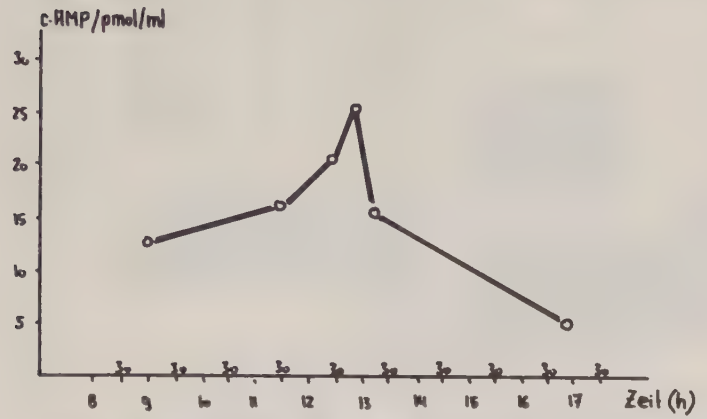



circadiane Rhythmuskurve im Plasma (pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M.) von Personen um die Zeit des Eisprungs (14±2. Zyklustag) - zusammengefaßte Werte -

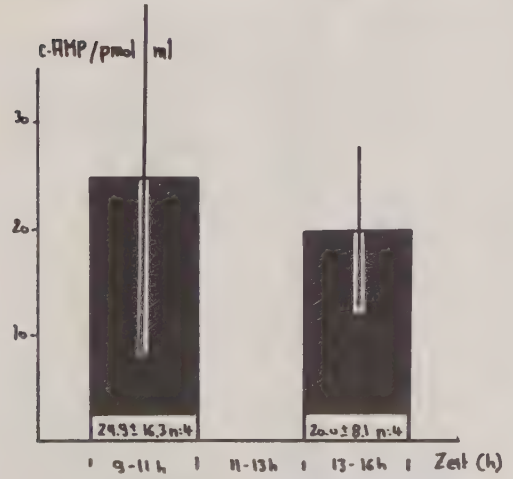



circadiane Rhythmuskurve im Plasma (pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M.) von derselben Personengruppe nach Injektion einer hohen Östrogendosis ('morning after' Injektion) - zusammengefaßte Werte. -

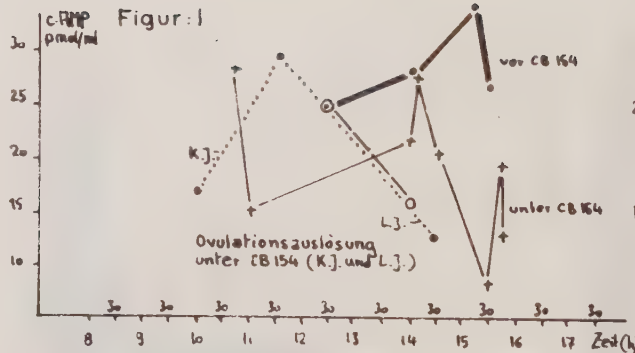
circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) bei einer Patientin mit sekundärer Amenorrhoe unter HMG - Stimulation.




circadiane Rhythmik des c-AMP-Spiegels im Plasma nach Ovulationsauslösung mit Clomiphen (Dyneric®).



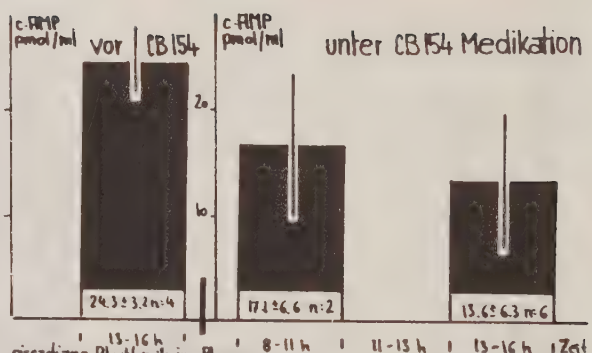

circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M.) bei Patientinnen mit Amenorrhoe nach Ovulationsauslösung unter Clomiphenbehandlung.




circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) bei Galaktorrhoe und Amenorrhoe vor und nach Behandlung mit CB 154. Nach Einzelwerten aufgeschlüsselt.

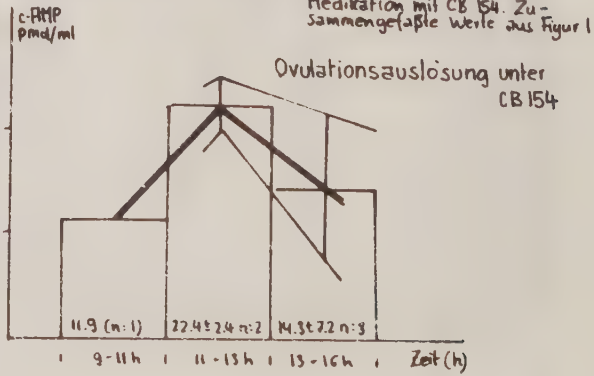
circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml $\bar{x} \pm s.e.(M)$) bei 2 Patientinnen nach Ovulationsauslösung unter CB 154 - zusammengefaßte Werte (K.J. und L.J.) aus Figur 1

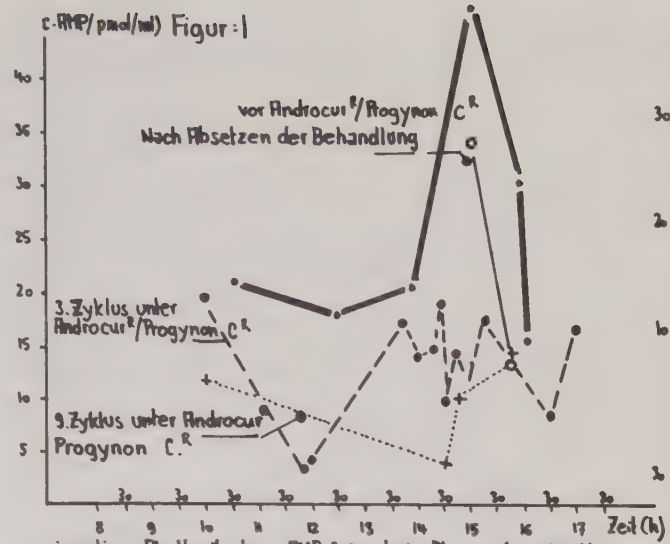
Circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) bei Patientinnen mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe vor Behandlungsbeginn sowie nach Gabe des Prolaktinhemmers CB 154.




circadiane Rhythmik im Plasma (pmol/ml) bei Galaktorrhoe vor Medikation mit CB 154. Zusammengefaßte Werte aus Figur I

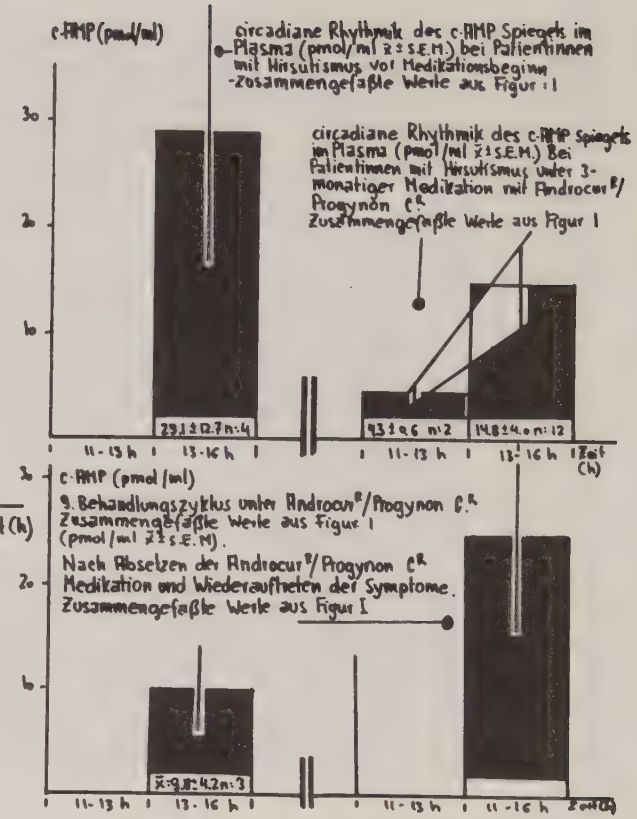
c-AMP Spiegel (pmol/ml $\bar{x} \pm s.e.(M)$) im Plasma bei Patientinnen mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe unter Medikation mit CB 154. Zusammengefaßte Werte aus Figur I






circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma (pmol/ml) vor Androcur R/ Progynon C R Medikation, sowie unter dieser Gabe bei Patientinnen mit Hirsutismus.

circadiane Rhythmik des c-AMP im Plasma (pmol/ml $\bar{x} \pm$ S.E.M.) bei Hirsutismuspatientinnen vor Medikation und nach Gabe von Androcur R/ Progynon C R



# DISKUSSION

## 4.1 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma während des Menstruationszyklusses.

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, daß bei Frauen etwa um die Mitte des Zyklus, also zur Zeit der Ovulation, eine steile Erhöhung der Konzentration von LH im Plasma auftritt. Diese Spitze fällt mit einer (niedrigeren) Spitze des FSH zusammen. (Ufer 1972, Ganong 1972, Tausk 1970).
Beide Gonadotropine zeigen in ihrer Wirkung einen deutlichen Synergismus und werden wahrscheinlich immer gleichzeitig sezerniert (Tausk 1970), wobei beachtet werden muß, daß der Anteil von LH gegenüber FSH stets ungleich höher ausfällt. Die Steuerung der Gonadotropine geht dabei im Wesentlichen über einen negativen feed-back zum $E_2$. Beim LH allerdings scheint zusehends mit der fortschreitenden Zahl der Tage der 1. Zyklushälfte noch ein positives feed-back zu wirken.
Der stimulierende Effekt von LH auf die Progesteronsekretion des Corpus luteum ist mit einer erhöhten Bildung von c-AMP verbunden (Ellsworth 1973). Ferner wirken LH und FSH zusammen - jedoch scheinbar jedes von ihnen auf ein spezielles Adenyl-Cyclase-System, additiv auf die c-AMP Sekretion.
Etwa einen Tag früher erscheint ein steiler Anstieg von $E_2$ im Plasma, von dem vermutet wird, daß er das Signal zur akuten Erhöhung der Abgabe von LH darstellt (Tausk 1970). $E_2$ soll dabei Prostaglandin ausschütten. Diese Prostaglandinausschüttung wird als wesentlicher Teil der positiven Rückkopplung durch Östradiol auf die LH-Sekretion angesehen (Roberts und Mc Cracken, 1975).
Diese Beobachtungen stehen mit der Tatsache im Einklang, daß in Gegenwart von Hemmstoffen der Prostaglandin-Bildung $E_2$ nicht die LH-Sekretion zu stimulieren vermag. Weiter ist bekannt, daß PG $E_1$ und $E_2$ über eine vermehrte Sekretion der entsprechenden releasing Hormone unter anderem die Ausschüttung von LH und FSH steigern. (Warberg et al, 1976). Die Prostaglandine wirken dabei - ebenso wie die Proteo- und Peptidhormone - nach Bindung durch spezifische membranständige Receptoren (Samuelsson et al, 1975). Dabei stimulieren oder hemmen die Prostaglandine, je nach Typ und Gewebeart die c-AMP Bildung. Das gilt besonders für PG $E_1$ und $E_2$. So ist z.B. gezeigt worden, daß PG $E_2$ und c-AMP anstelle von LH additiv die Östrogensynthese am isolierten Ovar stimulieren (Träger, 1977).
Wegen der LH-abhängigen Steigerung der 3ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase wird ferner angenommen, daß nach der Ovulation die ovarielle Steroid-Hormonbiosynthese vorzugsweise über den $\Delta^4$-Weg abläuft. (Lisse und Schürenkemper, 1974). Damit wird sichergestellt, daß in der Lutealphase des Zyklus der Progesterongehalt stärker zunimmt, als der der übrigen Steroide. Durch die ansteigenden Konzentra-

tionen von Progesteron in der 2. Phase des Sexualzyklus wird die hypophysäre Gonadotropinsekretion gehemmt. Gleichzeitig hemmt Progesteron die PIH-Freisetzung, so daß es besonders im 2. Teil des Zyklus zu einer vermehrten Prolactinausschüttung kommt, welche zusammen mit LH die Biosynthese des Progesteron im Corpus luteum kontrolliert. Der Einfluß von Prolactin auf die menschliche Progesteronsynthese galt lange Zeit als unbewiesen, ist aber mittlerweile abgeklärt. (Saito und Saxena, 1975).
Ansteigende Progesteronkonzentrationen hemmen außerdem die Bereitstellung von Östradiolreceptoren und verringern daher die Effektivität der vorhandenen Östrogene (Brenner et al, 1974). Gleichzeitig stimuliert Progesteron die Synthese der 17ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, wodurch die Menge an aktivem $E_2$ zugunsten von Östron zurückgeht. (Tseng und Gurpide, 1975). Zusammen mit der progesteronabhängigen Hemmung der Östradiol-Receptorbildung wird damit die Aktivität der Uterusöstrogene in der Lutealphase vermindert.
Diese Veränderungen der hormonalen Konzentration im Plasma während eines Menstruationszyklusses legen die Vermutung von Veränderungen des c-AMP Spiegels im Plasma während eines Zyklus nahe, zumal Taylor et al (1970) über einen Anstieg des Nucleotids im Urin um die Mitte des Zyklusses bei 3 Frauen berichtet hat und Hamadah et al (1974) an normal menstruierenden Frauen (ebenfalls im Urin) einen deutlichen Anstieg an c-AMP zum Zeitpunkt der Ovulation beobachten konnte, Oertel et al (1975) jedoch, die unter anderem über Veränderungen des c-AMP Spiegels im Plasma von Frauen während eines Zyklus berichtet haben, kamen zu keinem eindeutigen Ergebnis, vielmehr stehen sie mit ihrer Beobachtung eines Absinkens des c-AMP Spiegels zum Zeitpunkt der Ovulation, mit den oben angeführten Beobachtungen in teilweise krassem Widerspruch.
Wir nehmen an, daß der von uns beobachtete deutliche Anstieg des c-AMP Spiegels im Plasma nach erfolgter Ovulation und dessen hochbleibendes Niveau bis zum 28. Zyklustag durch die rasche Wirkung von LH und FSH via c-AMP über eine membranständige Adenylcyclase zustande kommt (Means et al 1974, Younglai 1975) was durch die zyklusabhängige Vermehrung der LH-Receptoren im menschlichen Ovar plausibler wird, die am 13. - 15. Zyklustag ein Maximum erreicht hat (Wardlaw et al 1975).
Bei der Wirkungsweise des FSH dagegen scheint die unmittelbare Stimulation der Steroidsynthese in den Hintergrund zu treten. Sie scheint eher durch eine Förderung der Bereitstellung der LH-Receptoren zu wirken. (Nilsson und Selstam, 1975).
Das Hochbleiben der c-AMP Konzentration in der Corpus luteum Phase scheint hauptsächlich vom Progesteron abzuhängen. So ist z.B. bekannt, daß die für den Abbau von c-AMP verantwortliche c-AMP Phosphodiesterase durch Progesteron gehemmt wird. (Goff und Major, 1976).
Ferner könnte die in der 2. Phase des Sexualzyklus vermehrte Prolactinausschüttung via c-AMP (Shani et al,1976)

einen gewissen Einfluß auf den erhöhten c-AMP Spiegel haben.
Ob dies auch für die vermehrte $E_2$-Sekretion im 2. Teil des Zyklusses gilt bleibt ungewiß.
So wird z.B. berichtet, daß es bereits kurz nach Gabe von Östrogen zu einem deutlichen Anstieg im c-AMP Gehalt des Uterus kommt. Dies soll nicht über eine vermehrte Synthese, sondern über einen verminderten c-AMP Abbau verlaufen. (Dupont-Mairesse et al, 1974). Besonders deutlich sei diese östrogenabhängige c-AMP-Akkumulation auch im Rattenhypothalamus. (Guanuga und Menon, 1973).
Aus weiteren Untersuchungen geht jedoch hervor, daß der östradiolbedingte Anstieg von c-AMP im Uterus entweder sehr gering oder überhaupt nicht nachweisbar ist. Vielmehr soll Östradiol die c-GMP Synthese fördern. (Kuehl et al, 1975), was einer Senkung der c-AMP Konzentration durch $E_2$ gleichkäme, da sich die Mengen von c-AMP und c-GMP gegenläufig verhalten. Der Einfluß von Östradiol auf die c-AMP Spiegel der 2. Zyklusphase bleibt daher ungewiß.
Durch das große Gefälle der c-AMP Konzentration im Intrazellulär-Extrazellulärraum und die damit erfolgende Abdiffusion des c-AMP in den Extracellulärraum wären die erhöhten Werte im Plasma erklärt.
Ob darüber hinaus eine zusätzliche Beeinträchtigung des Abbaus von c-AMP in der Leber erfolgt oder evtl. noch die Nierenclearance für c-AMP durch das in der Corpus-luteum-Phase (2. Zyklusphase) vermehrt retinierte Wasser vermindert wird, wäre weiter zu überlegen.

## 4.2 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei monophasischen BT's unterschiedlicher Genese.

Die menschliche Sexualität ist stark durch die enge Verflechtung der Strukturen: Limbisches System-Hypothalamus-Hypophyse von psychischen Einflüssen abhängig. Es konnte gezeigt werden, daß besonders durch Reize des Hippocampus und der Amygdala, einer Struktur, die im wesentlichen der Genese der Angst dient, die Gonadotropinwerte verändert werden können. (Donovan, 1973).
So finden sich z.B. bei der Psychoneurose Anorexia nervosa erniedrigte Gonadotropinwerte und Östrogenspiegel. Desgleichen finden sich auf morphologischer Grundlage z.B. bei Hypophysentumoren erniedrigte Gonadotropinwerte und monophasische Zyklen.
Es ist zu vermuten, daß dabei auch der c-AMP Spiegel im Plasma verändert wird, zumal Holmes et al (1974) berichtet haben, daß die c-AMP Ausschüttung im Urin von depressiven Patienten während einer depressiven Phase signifikant niedriger ausfiel als bei einer Gruppe von Normalpatienten. Desgleichen haben Hamadah und Holmes (1974)

über 2 Patientinnen berichtet, die bei sekundärer Amenorrhoe eine c-AMP Ausscheidung im Urin aufwiesen, die mit dem Minimum des c-AMP Spiegels, während eines Menstruationszyklusses vergleichbar war.

## 4.3 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Behandlung mit Ovanon$^R$, Ovulen$^R$ und Kombiquens$^R$.

Ovulen$^R$, Kombiquens$^R$ und Ovanon$^R$ sind "Antibabypillen", sie wirken also dadurch, daß sie die Ovulation verhindern. So konnte z.B. gezeigt werden, daß Lynestrenol, als Progestagen verabreicht, die LH-Sekretion in der Mitte des Zyklusses zum Verschwinden bringt, ohne die FSH-Spitze zu verringern. Wenn jedoch der progestagive Stoff zusammen mit dem Östrogen Mestranol verabreicht wurde, verschwand auch die FSH-Spitze. Weiter konnte nachgewiesen werden, daß das für die Zyklusmitte so charakteristische Ansteigen von LH und FSH im Serum unterbleibt, wenn ein Ovulationshemmer vorschriftsmässig verabreicht wird.
Aufgrund ihrer hormonalen Zusammensetzung lassen sich die Ovulationshemmer in Kombinationspräparate (Ovulen$^R$, Fa. Boehringer) und Sequenspräparate nach der Zwei-Phasen-Methode (Kombiquens$^R$, Fa. Novo; Ovanon$^R$, Fa. Nourypharma) einteilen.
- genaues Applikationsschema und Zusammensetzung siehe Schema im Ergebnisteil.
Um nun die c-AMP Spiegel beim normalen Menstruationszyklus besser interpretieren zu können, versuchten wir mit Hilfe des 2-Phasen-Präparates abzuklären, ob und ggf. wie stark sich die c-AMP Spiegel bei künstlicher Zufuhr von Östrogen und Gestagen in den einzelnen Zyklusphasen verändern würden. Bei der "Zweiphasenpille" werden die physiologischen Verhältnisse insofern imitiert, als zunächst 14 Tage lang Östrogene neben wenig Gestagen, in der letzten Zyklushälfte jedoch relativ mehr Gestagen neben wenig Östrogen eingenommen werden.
Um insbesondere den Einfluß des Gestagens deutlicher hervorheben zu können, benutzten wir 3 Präparate, bei denen die biologische Wertigkeit des Gestagens stark differierte.
Unsere Ergebnisse ließen dann auch deutlich erkennen, daß die c-AMP Spiegel im Plasma um so höher ausfielen, je länger Gestagen verabreicht wurde und je höher die biologische Wertigkeit des Gestagens war. Wir erklären dies mit einer Hemmung der c-AMP-Phosphodiesterase durch Progesteron woraus ein Anstieg der c-AMP-Menge resultiert. (Goff und Major, 1976).
Umgekehrt war klar zu erkennen, daß am Anfang des artefiziellen Zyklusgeschehens und bei reiner, oder doch überwiegender Östrogenzufuhr, deutlich niedrigere c-AMP Spiegel zu verzeichnen waren.

Da aus mehreren Untersuchungen hervorgeht, daß der östradiolbedingte Anstieg von c-AMP im Uterus nicht nur sehr gering oder überhaupt nicht nachweisbar ist, sondern Östradiol vielmehr die c-GMP Synthese fördern soll, wären auch damit die deutlich niedrigeren c-AMP Werte unter Östrogenzufuhr erklärt, da sich die Mengen an c-AMP und c-GMP entgegengesetzt verändern (Kuehl et al, 1975).
Die für einen monophasischen Zyklus recht hohen Werte vor und nach Ovanon$^{R}$-Medikation der übrigen 3 Werte aus unserem Kollektiv führen wir auf einen erhöhten Androgenspiegel durch Hirsutismus zurück. Der Temperaturanstieg unter Pillenbehandlung beruht auf dem thermodynamischen Effekt des zugeführten Gestagen.

## 4. 4 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion mit HMG und HCG.

Hochgereinigtes FSH fördert bei hypophysektomierten weiblichen Ratten die Entwicklung Graafscher Follikel, ohne eine wesentliche Sekretion von Östrogen auszulösen. Wenn aber eine kleine Menge von LH zusammen mit einer Schwellendosis von FSH verabreicht wird, findet eine weitere Vergrösserung der Follikel statt und die Östrogensekretion wird angehoben. (Donovan, 1973). Desweiteren bewirkt die Applikation von LH bei hypophysektomierten weiblichen Ratten die Rückbildung der atrophischen Veränderung des steroidproduzierenden Zwischengewebes der Ovarien, löst aber nicht die Freisetzung gonadaler Hormone aus. Sind jedoch geringe Mengen von FSH vorhanden, führt LH zur Sekretion von Östrogen und Progesteron und fördert die Follikelreifung. Wird LH weiblichen Tieren injiziert, deren Ovarien reife Follikel enthalten, kommt es zur Ovulation und zur Bildung von Corpora lutea (Donovan, 1973).
Falls die Keimdrüsen funktionsfähig sind gelingt es daher auch beim Menschen, mit Gonadotropinen die Ovarien zu stimulieren. Zur Stimulierung des Follikelwachstums wird vorwiegend menschliches Menopausengonadotropin (HMG) injiziert, das aus einer Mischung von FSH und LH besteht, wobei das FSH überwiegt (z.B. Humegon$^{R}$). Hierbei konnte ein starker FSH Anstieg unter HMG-Behandlung gemessen werden. Sobald eine Stimulierung der Ovarien erfolgt ist, werden HCG-Präparate (z.B. Predalon$^{R}$) als LH-Ersatz injiziert. LH und HCG stimulieren die Hormonproduktion der Keimdrüsen und können reife Follikel zur Ovulation bringen. Sie stimulieren die Progesteronproduktion im Corpus luteum.
Zu beachten wäre noch, daß bei der gesunden Frau ein Wechselspiel zwischen Ovarien und Hypophyse besteht. Mit exogen zugeführten Gonadotropinen wird das Ovar jedoch ungebremst angegriffen, was zu Überstimulierungen führen kann.

Wir erklären den z.T. steilen Anstieg des c-AMP Spiegels unter Follikelstimulierung mit HMG durch die rasche Wirkung von LH und FSH via c-AMP (Means et al, 1974, Younglai 1975, Goff et al, 1974, Dufau 1973) auf das Ovar. Das steile Ansteigen des c-AMP Spiegels im Plasma nach HCG-Injektion dürfte wohl durch die damit ausgelöste Progesteronproduktion, die über eine Hemmung der Phosphodiesterase wirkt, zu erklären sein (Goff und Major, 1976). Zusätzlich wäre eine direkte c-AMP Stimulierung via LH-Receptor denkbar, da die Wirkung von HCG ebenfalls über die Bindung an spezifische Membranreceptoren verläuft. Die Receptoren entsprechen dabei denen des LH. Anschliessend wird - ebenfalls in Analogie zum LH - die membranständige Adenylcyclase aktiviert, wofür weder eine intakte RNA- noch Protein-Synthese notwendig sind. C-AMP stimuliert dann die Steroidsynthese in einem durch Hemmstoffe der RNA- und Proteinsynthese inhibierbaren Prozeß. (Mendelson et al, 1975).

## 4.5 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion mit LRH/TRH.

Hypothalamus, Hypophyse und Ovar stellen ein sogenanntes kybernetisches System dar, d.h. ein System, das sich nach dem Prinzip des feed-back ("push and pull principle") selbst regelt. Die hypothalamischen Kerne receptieren und integrieren die zahlreichen proprio- und exteroceptiven Reize, die ihnen dauernd direkt (z.B. Spiegel der Sexualsteroide) und vom Kortex, dem limbischen System und der Formatio reticularis zufließen und wandeln sie in neurohumerale Impulse um. Als Reizüberträger wirken die in den hypothalamischen Kerngebieten gebildeten Neurosekrete. Es handelt sich um kleinmolekulare Polypeptide, sie werden als Freigabefaktoren, Transmittersubstanzen oder "releasing Hormone" bezeichnet. Es wird nun vermutet, daß die Freisetzung der releasing Hormone über sogenannte Neurotransmitter gesteuert wird. So führt z.B. Dopamin zu einer vermehrten Ausschüttung der hypophyseotropen releasing Hormone. (Bennet et al, 1975). Da im Bereich der Eminentia mediana bzw. dem Hypophysenstiel beim Menschen die Konzentration der releasing Hormone am höchsten ist, und in diesem Bereich auch die Noradrenalin-Konzentration hoch ist, ist möglicherweise auch dieses Catecholamin an der Freisetzung der releasing Hormone beteiligt. Serotonin und Melatonin sollen dagegen die Freisetzung hemmen. (Moguilevsky et al, 1976). Schließlich läßt sich im Experiment mit isolierten Hypothalami und Hypophysengewebe die FSH-Sekretion durch Azetylcholin steigern, weshalb auch cholinerge Receptoren an der Freisetzung (zumindest von FSH) beteiligt sein können. (Kizer et al, 1976).

Die Wirkung von Dopamin und den übrigen Catecholaminen verläuft teilweise über eine vermehrte Prostaglandin-Sekretion. Dabei modulieren die Prostaglandine die Signalübertragung oder machen sie überhaupt erst möglich (Ojeda et al, 1975). Man kann annehmen, daß die Monoamine nach spezifischen Änderungen der Membranpotentiale die Aufnahme von $Ca^{++}$ erleichtern, das unter Beteiligung von c-AMP die Exocytose der releasing Hormone ermöglicht. (Träger, 1977). Auf den Bahnen des Tractus tuberohypophysialis gelangen die releasing Hormone dann zur Eminentia medialis. Dort erfolgt ihr Übertritt in die portalen, kapillaren Plexus des hypophysären Pfortadersystems, durch das sie in die Adenohypophyse gelangen (sog.neurovaskuläre Kette). Sie bewirken dort die Freisetzung der tropen Hormone z.B. LH-RF (bzw. LRH) diejenige von LH und möglicherweise auch von FSH, für das ein eigenes releasing Hormon bisher nicht gefunden werden konnte, TH-RF diejenige von TSH.
Da mit isoliertem Hypophysengewebe die Sekretion der glandotropen Hormone statt durch releasing Hormone auch mit c-AMP ausgelöst werden kann, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die releasing Hormone nach Bindung an ihren Receptoren über die Stimulation der membranständigen Adenylcyclase und Erhöhung des c-AMP Gehaltes den Entleerungsimpuls an die Sekretgranula der Hypophyse weitergeben. (Labrie et al, 1973, Justisz et al, 1976). Ferner ist bekannt, daß auch PG $E_1$ und $E_2$ über eine vermehrte Sekretion der entsprechenden releasing Hormone die Ausschüttung von LH, FSH, Prolaktin, ACTH und Somatotropin steigern (Warberg et al, 1976). Die Prostaglandine wirken dabei - ebenso wie die Proteo- und Peptidhormone - nach Bindung durch spezifische membranständige Receptoren (Samuelsson et al, 1975). Dabei stimulieren die Prostaglandine die c-AMP Bildung. Dies gilt besonders für PG $E_1$ und $E_2$. Im Falle von LH ist außerdem gezeigt worden, daß PG $E_2$ und c-AMP anstelle von LH additiv die Östrogensynthese am isolierten Ovar stimulieren. Der steile Anstieg des c-AMP Spiegels im Plasma nach Gabe von 25 µg LRH und 200 µg TRH dürfte nach dem oben gesagten wohl auf den ebenso steilen Anstieg von LH, FSH und TSH zurückzuführen sein.
Da die Stimulation der Androgen - bzw. Östrogensynthese durch LH via c-AMP (oder durch c-AMP allein) in vivo außerordentlich rasch verläuft und etwa 5 Minuten nach i.v. Applikation einsetzt (Younglai, 1975) könnte auch dieser Effekt einen Einfluß auf die c-AMP Spiegel haben. Dabei stimmen die von uns gefundenen positiven Korrelationen mit LH-R25 und FSH-R25 (die allerdings für FSH bei sekundärer Amenorrhoe fehlt und - ebenfalls für FSH - bei den beiden anderen Kollektiven nicht immer deutlich ausfällt) gut mit der (auch von uns beobachteten) Tatsache überein, daß nach Injektion von LRH der Plasma-LH Spiegel nach 25 Minuten einen Maximalwert erreicht, der auch - in etwas geringerem Ausmaß für FSH gilt. Die negative Korrelation von Prolaktin mit c-AMP im Gegensatz zu LH

und FSH ergibt sich dabei zwanglos aus dem reziproken Verhalten der Hormone.
Die linear positiven Korrelationen mit TSH sind durch die Injektion von 200 ug TRH und die dadurch ausgelöste TSH-Sekretion hinreichend erklärt.
Eine Ähnlichkeit des c-AMP Spiegels im Plasma bei Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe unterschiedlicher Genese nach Gabe von LRH/TRH mit dem c-AMP Spiegel im Plasma der 2. Zyklushälfte ist nicht zu übersehen.
Im Gegensatz dazu findet man bei sekundärer Amenorrhoe unterschiedlicher Genese ohne jegliche Medikation deutlich niedrigere c-AMP Spiegel im Plasma, die eher denen der 1. Zyklushälfte entsprechen.

## 4.6 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Clomiphenbehandlung.

In einer Dosis von 100 mg/die, während 5 Tagen verabreicht, ruft Clomiphen (Dyneric$^{R}$) bei einem großen Prozentsatz von nicht ovulierenden Frauen eine verstärkte Gonadotropinsekretion hervor, die eine Ovulation auslösen kann. Clomiphen verstärkt dabei die LH-Sekretion mehr als die FSH-Sekretion. Die Wirkung von Clomiphen dabei ist nicht geklärt. Clomiphen zeigt im Tierversuch eine antiöstrogene Wirkung. Dieser "periphere" Effekt wird aber beim Menschen überlagert von einer Anregung des Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-Systems, die sich durch eine vermehrte Gonadotropinausschüttung bemerkbar macht. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Aufhebung, der vorher vorhandenen Bremswirkung des natürlichen Östrogens (Kuschinsky, 1974) und damit um eine vermehrte Abgabe von releasing factors im Sexualzentrum (antagonistische Wirkung von Clomiphen gegen die im Plasma kreisenden stärkeren Östrogene, Östradiol und Östron - also eine Beeinflussung des negativen feed back).
Es kommt bei etwa 70 % der Patientinnen zu einer Ovulation, nachgewiesen am Anstieg der Aufwachtemperaturkurve, dabei ist mehrfach beschrieben worden, daß die Anwendung von Clomiphen zu Mehrlingsschwangerschaften geführt hat. Anscheinend kann diese Substanz, ähnlich wie die Gonadotropine, zu Überstimulierungen der weiblichen Keimdrüsen führen (Ufer, 1972).
Uns kam es nun besonders darauf an, bei den Patientinnen mit erfolgter Ovulation die anschließende frühe bzw.späte postovulatorische Phase zu untersuchen, um die Veränderungen des c-AMP Spiegels im Plasma eines normalen Menstrualzyklusses in der Corpus luteum Phase besser dif-

ferenzieren zu können. Dabei wird für den Hormonstatus in der 2. Hälfte des Sexualzyklus der Frau angenommen, daß wegen der LH-abhängigen Steigerung der 3ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase nach der Ovulation die ovarielle Steroid-Hormonbiosynthese vorzugsweise über den $\Delta^4$-Weg abläuft (Lisse und Schürenkemper, 1974). Damit wird sichergestellt, daß in der Lutealphase des Zyklus der Progesterongehalt stärker zunimmt als der der übrigen Steroide. Im weiteren Verlauf der 2. Phase des Sexualzyklus wird dann Progesteron in ansteigender Konzentration vornehmlich im Corpus luteum gebildet. Die ansteigenden Konzentrationen hemmen die hypophysäre Gonadotropinsekretion. Gleichzeitig stimuliert Progesteron die Prolaktinsekretion über eine Hemmung der PIH-Freisetzung, sodaß es besonders im 2. Teil des Zyklus zu einer vermehrten Prolaktinausschüttung kommt.
Ansteigende Progesteronkonzentrationen hemmen außerdem die Bereitstellung von Östradiolreceptoren (Hsueh et al, 1976) und verringern daher die Effektivität der vorhandenen Östrogene (Brenner et al, 1974).
Gleichzeitig stimuliert Progesteron die Synthese der 17ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase wodurch die Menge an aktivem Östradiol zugunsten von Östron zurückgeht (Tseng und Gurpide, 1975). Zusammen mit der progesteronabhängigen Hemmung der Östradiol-Receptorbildung wird damit die Aktivität der Uterusöstrogene in der Lutealphase vermindert. Durch negative Rückkopplung von Östradiol und Progesteron kommt es im weiteren Verlauf des Zyklus zur Zurückdrängung der Gonadotropinsekretion. Gleichzeitig geht das Corpus luteum zugrunde.

Nach den von uns gefundenen Werten wird nun klar ersichtlich, daß bei den Patientinnen in der frühen postovulatorischen Phase deutlich niedrigere c-AMP Werte gemessen wurden, als bei den Patientinnen die am 6. - 8.Tag - also zu einem Zeitpunkt maximaler Progesteronkonzentration im Plasma - zur Probeabnahme kamen. Der c-AMP Spiegel im Plasma geht also mit dem Anstieg des Progesteronspiegels im Plasma nahezu parallel. Besonders hervorzuheben wäre, daß bei den Fällen mit starkem Temperaturanstieg (thermischer Effekt des Gestagens) auch die höchsten c-AMP Werte gemessen wurden. Der steile c-AMP Anstieg im Plasma dürfte vor allem durch Hemmung einer Phosphodiesterase durch Progesteron verursacht werden (Goff und Major, 1976). Da es sich hierbei um Werte handelt, die höher ausfallen, als normal erwartet werden kann, dürfte möglicherweise der eine oder andere überstimuliert worden sein.

4. 7 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion einer hohen Östrogendosis um die Zyklusmitte ("morning after" Injektion).

Zum Zeitpunkt der Ovulation tritt eine steile Erhöhung der Konzentration von LH im Plasma auf. Diese Spitze fällt mit einer (niedrigeren) Spitze des FSH zusammen (Tausk, 1970). Beide Gonadotropine zeigen in ihrer Wirkung einen deutlichen Synergismus und werden wahrscheinlich immer gleichzeitig sezerniert, wobei beachtet werden muß, daß der Anteil von LH gegenüber FSH stets ungleich höher ausfällt. Etwa einen Tag früher erscheint ein steiler Anstieg von $E_2$ im Plasma, von dem vermutet wird, daß er das Signal zur akuten Erhöhung der LH-Sekretion darstellt (Tausk, 1970). Die Steuerung der Gonadotropine geht dabei im wesentlichen über einen negativen feed back zum $E_2$. Beim LH allerdings scheint zusehends mit der fortschreitenden Zahl der Tage der 1. Zyklushälfte noch ein positives feed back zu wirken.

Bei ungeschütztem Koitus zur Zeit des Eisprungs kann nun durch hohe Östrogendosen, spätestens 24 - 36 Stunden nach erfolgter Ovulation, eine Schwangerschaft verhindert werden (Stämmler, 1974).

Da Östrogen eine weit stärkere Hemmwirkung auf die Gonadotropinsekretion als Progesteron zeigen soll (Donovan, 1973) nehmen wir als Wirkungsmechanismus eine durch Rückkoppelung auf Hypophyse und Hypothalmus bewirkte, starke Verminderung der Gonadotropinsekretion an. Da weiterhin hohe Östrogendosen einen positiven feed back auf Prolaktin, über eine Hemmung der PIH-Freisetzung, haben (Donovan 1973) und sich auch dieses Hormon zu den Gonadotropinen reziprok verhält (Donovan 1973) ist zu erwarten, daß dadurch die FSH und LH Sekretion weiter verringert wird. Da LH und FSH über eine membranständige Adenylcyclase wirken sollen (Means et al 1974, Younglai 1975) und Shani et al (1976) c-AMP als second messenger des Prolaktins angesehen haben, ist zu erwarten, daß sich nach dem oben gesagten, auch die c-AMP Spiegel im Plasma verändern werden. Für die Wirkung der Östrogene ist weiterhin eine östrogenabhängige Labilisierung der Lysosomen bekannt. Wahrscheinlich ist die rasche östrogenabhängige Vergrößerung des c-GMP Kompartimentes an der Labilisierung der Lysosomen beteiligt oder sogar Voraussetzung für dieses Phänomen; c-GMP wirkt selbst mitogen und lysosomenlabilisierend, c-AMP arretiert dagegen die Zellen in der $G_1$-Phase und stabilisiert die Lysosomenmembran. Auf welche Weise Östradiol das c-GMP-Kompartiment erhöht ist unbekannt.
Dieser Effekt ist nur auf Lysosomen der Organe beschränkt, in denen der Östradiolreceptor vorkommt. Andere, ebenfalls lysosomenreiche Organe, wie die Niere, Lunge und Leber, zeigen nach Östradiolinjektionen keine Stabilitätsänderungen in ihren Lysosomen. (Träger 1977).

Aus weiteren Untersuchungen geht hervor, daß der östradiolbedingte Anstieg von c-AMP im Uterus entweder sehr gering oder überhaupt nicht nachweisbar ist. Vielmehr soll Östradiol die c-GMP-Synthese fördern (Kuehl et al, 1975).
Ferner ist bekannt, daß $E_2$ die Bindung von PG $E_1$ an den jeweiligen Membranreceptoren hemmt (Rao 1976). Dieser Effekt kommt durch die direkte Veränderung der Membranstruktur zustande, wobei die Zahl der Prostaglandinreceptoren drastisch zurückgeht. Da nun besonders PG $E_1$ die c-AMP Bildung im Gewebe erhöht, könnte auch dieser Effekt am Absinken des c-AMP Spiegels im Plasma beteiligt sein.

Die von uns gefundene positive Korrelation mit c-AMP zwischen LH und FSH bzw. die negative in Bezug auf $E_2$ und Prolaktin interpretieren wir mit den relativ niedrigen Werten des Prolaktins zur Zeit der Ovulation. $E_2$ und LH-FSH stehen also in dem Fall in nagativem feed back, $E_2$ und Prolaktin in positivem, so daß sich daraus zwangsweise die Verknüpfung ableitet.

Da ferner nach "morning after" Injektion keinerlei sinnvolle Korrelation zwischen c-AMP und den übrigen Hormonen (LH, FSH, Prolaktin, Progesteron, $E_2$) mehr herzustellen war, scheint es, als sei das hormonelle System für kurze Zeit gänzlich durcheinandergeraten und würde sich (nach unseren Beobachtungen) erst im Laufe von 2 - 3 Wochen wieder einpendeln. Analog dasselbe beobachtet man ja z.B. auch beim verspäteten Einsetzen der Ovulation post pill, oder bei Suppression der Hypophyse nach Dexamethason bzw. Cortisontherapie in Bezug auf ACTH.

Der niedere c-AMP Spiegel im Plasma nach "morning after" Injektion resultiert wohl aus dem (auch von uns gefundenen) starken Absinken der Gonadotropine durch die hohe Östrogendosis, die durch die gleichzeitig gesteigerte Prolaktinsekretion (positivem feed back) noch verstärkt wird. Möglicherwiese wird einem noch steilerem Absinken des c-AMP Spiegels durch den starken Anstieg des Prolaktins entgegengewirkt.
Ferner dürfte die östrogenabhängige Vergrößerung des c-GMP Kompartimentes - da sich die Mengen an c-AMP und c-GMP entgegengesetzt verändern - am Abfall des c-AMP Spiegels im Plasma wesentlich beteiligt sein.

## 4.8 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Behandlung mit dem Prolaktinhemmer CB 154.

Da die FSH und LH Sekretion sich häufig unter Bedingungen verringert, die die Prolaktinsekretion steigert, besteht möglicherweise ein gegenläufiges Verhältnis zwischen der Sekretion von FSH und LH einerseits und der von Prolaktin andererseits. Durch eine Dauerbehandlung mit Östrogen oder durch Verabreichung von Beruhigungsmitteln wird die Prolaktinsekretion gefördert und die von FSH und LH gehemmt (Everett, 1966).
So kann z.B. eine Verabreichung von Chlorpromazin und Reserpin zu einer Verminderung der Gonadotropinsekretion mit Unterbrechung des Menstruationszyklus führen und gleichzeitig die Prolaktinsekretion gefördert werden, was Entwicklung der Mammae und Laktation zur Folge hat. (Donovan und Harris, 1966). Auch kann nur der Saugreiz an den Mammae ebenfalls eine Verringerung der Gonadotropinsekretion und einen Anstieg der Prolaktinsekretion bewirken. Ferner ist bekannt, daß die Prolaktinsekretion durch Östrogen gefördert wird und Progesteron eine möglicherweise positive rückkoppelnde Wirkung auf die Prolaktinsekretion ausübt. (Pasteels und Ectors, 1968). Beide Steroide sollen dabei die Empfindlichkeit der nervösen Schaltkreise steigern (Everett, 1966). Auch scheint gesichert, daß Säugen, wie auch die Behandlung mit Reserpin Chlorpromazin, Progesteron oder Östradiol den Gehalt des Hypothalamus an prolaktin-inhibiting-factor (PIF) verringert. Diese Ergebnisse stimmen mit der Vorstellung überein, daß die Prolaktinsekretion durch die Hemmung der PIF-Produktion im Hypothalamus angeregt wird.
Prolaktin hemmt außerdem über eine kurze Rückkoppelung am Hypothalamus seine eigene Sekretion, dies erfolgt über eine Dämpfung der Dopaminfreisetzung (Meites et al, 1972).
Erwähnung verdient auch die Beobachtung, daß die Progesteronsynthese im Corpus luteum dem Prolaktin proportional geht. Bei pathologisch hohem Prolaktin wird dagegen im Corpus luteum vermindert Progesteron gebildet, oder die Bildung des Hormons sistiert ganz.
Desweiteren stimuliert Prolaktin die Androgenproduktion in der NNR, was mit unseren klinischen Beobachtungen übereinstimmt, wonach wir an einigen unserer Patientinnen außer einer Galaktorrhoe mit sekundärer Amenorrhoe auch Akne und Hirsutismus diagnostiziert haben.
Die insgesamt gesehen recht hohen c-AMP Spiegel im Plasma bei Galaktorrhoe mit sekundärer Amenorrhoe werden aus dem oben gesagten verständlich. zumal Shani et al (1976) c-AMP als"sekond messenger" des Prolaktin angesehen haben. Auch würde sich der steile Abfall des c-AMP Spiegels unter Medikation mit dem Prolaktinhemmer CB 154 zwanglos aus den oben aufgeführten Darstellungen ableiten. Die von uns gefundene negative Korrelation von LH mit c-AMP unter Behandlung mit CB 154 erklären wir mit einem Anstieg des LH

bei gleichzeitigem Abfall der Prolaktinwerte und einem damit parallel gehenden Absinken des c-AMP Spiegels im Plasma. Sie deutet also insgesamt gesehen auf eine Verbesserung der Symptomatik unter CB 154 Medikation hin. Ob die c-AMP Spiegel auch über die durch Prolaktin stimulierte Androgenproduktion in der NNR oder durch Prostaglandin $E_2$, das an der Prolaktinregulation via c-AMP Bildung beteiligt sein soll (Gautvik und Kritz, 1976) beeinflußt werden, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

## 4.9 : Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei Hirsutismus unter Medikation mit Androcur$^R$/Progynon C$^R$.

Ein Hirsutismus kann durch eine vermehrte Androgenbildung der NNR oder der Ovarien verursacht werden.
Als Androgenquellen kommen die NNR mit Hyperplasie oder Tumor, oder die Ovarien in Betracht. Hirsutismus kann mit Zyklusanomalien und Sterilität einhergehen. Im einzelnen unterscheidet man:

adrenalen Hirsutismus (17-Ketosteroide im Urin: 20 mg/die und mehr), sekundäre Amenorrhoe oder monophasische Oligomenorrhoe,

ovariellen Hirsutismus (17-Ketosteroide im Urin: 15 mg/die), Oligo- oder Amenorrhoe, oft Sterilität,

idiopathischer Hirsutismus (17-Ketosteroide im Urin: 6 - 12 mg/die) in der Regel ohne Zyklusstörungen.

Ferner ist eine mehr periphere Ursache des Hirsutismus bekannt, die auf einer Veränderung der Receptoren - z.T. Vermehrung derselben mit empfindlicherer Reaktion - beruht.
Schließlich wäre noch eine enzymatische Ursache anzuführen, die mit einer vermehrten Umwandlung von T zu DHT einhergeht (Stämmler, 1974).
Die oben angeführte Oligo- bzw. Amenorrhoe bei hohen 17-Ketosteroid-Werten scheint auf folgendem Mechanismus zu beruhen: die in unphysiologischem Ausmaß kreisenden Androgene hemmen über einen primär hypothalamischen Angriffspunkt das HVL-Zwischenhirnsystem, so daß die gonadotropen Hormone in vermindertem Ausmaß ausgeschüttet werden. Dadurch wird die Östrogenproduktion gehemmt, die Ovulation unterdrückt und der Zyklus unterbrochen. Die Behandlung des Hirsutismus geschieht nun mit Cyproteronacetat = Androcur$^R$, das neben seiner starken antiandrogenen Wirkung noch eine ausgeprägte gestagene Aktivität aufweist, die im standardisierten Test 1000-fach größer ist, als die des Progesterons. Da unter Cyproteronacetat-Medikation die Patientin nicht schwanger werden darf, da sonst bei männlichen Feten Intersexformen entstehen, wird aus diesem Grunde Cyproteronacetat zusammen mit einem Östrogen-

in unserem Falle Äthinylöstradiol = Progynon C$^{R}$, in einer sogenannten reversen Sequenz (im Vergleich zu den üblichen Zweiphasen-Ovulationshemmern) eingenommen.
Also in der 1. Phase Progynon C$^{R}$ und Androcur$^{R}$ und in der 2. Phase nur Progynon C$^{R}$.
Durch den gestagenen Wirkanteil des Cyproteronacetat wird die Gn-RH-Sekretion gehemmt. Dabei gehen vor allem die FSH-Spiegel zurück. Nach Gabe von 100 - 150 mg Androcur$^{R}$ täglich konnte aber von Donald et al (1976) auch der erwartete Rückgang des LH-Spiegels gemessen werden.
Androcur$^{R}$ wirkt ferner zum einen in der Peripherie und blockiert zum anderen im Hypothalamus die androgenen sensiblen Receptoren. Weitere Forschungen mit Cyproteronacetat haben ergeben: unter Androcur$^{R}$ kommt es zu einem signifikanten und fortschreitenden Abfall der Plasma-Androgene, die in ihrem Ausgangswert im oberen Normbereich oder oberhalb der Norm liegen. Auch die 17-Ketosteroide fallen signifikant ab.
Ebenso zeigen die 17-OH-Corticosteroide und das Pregnantriol eine absinkende Tendenz, lediglich die Östrogene scheinen unbeeinflußt zu bleiben. Die Gesamtgonadotropine zeigen keinerlei Bremsung. (Häffele 1975).
Da auch die biologisch aktiven Androgene signifikant gesenkt werden, scheint Cyproteronacetat nicht nur durch androgenverdrängende Wirkung am Receptor - wie bisher angenommen,zu wirken. Eine Suppression der NNR-Metabolite scheint wahrscheinlich zu sein, ebenso eine Beeinflussung der adrenalen Androgenproduktion, neben der von Hammerstein (1974) postulierten Bremsung der ovariellen Androgen-Biosynthese. Neuere Arbeiten berichten auch über eine Beschränkung der Bildung von körpereigenem ACTH sowie eine Unterdrückung der NNR-Funktion - ähnlich wie durch Glucocorticoide - auch durch Cyproteronacetat.
Der therapeutische Effekt von Androcur$^{R}$ scheint aber in erster Linie auf die kompetitive Veränderung am Receptor zurückzuführen zu sein, da die klinische Besserung von der Senkung der Androgenspiegel völlig unabhängig ist (Kuschinski 1974).
Die von uns gefundenen hohen c-AMP Spiegel im Plasma in der 1. Zyklushälfte vor Behandlungsbeginn scheinen eindeutig von der starken Stimulation der Androgenproduktion abzuhängen, wie aus den 17-Ketosteroiden im Urin hervorgeht, die bei allen den Fällen, die erhöhte c-AMP Werte haben,auch stark erhöht gefunden wurden. Auch scheint dies bei dem einen Wert der 2. Zyklushälfte zutreffend zu sein, wie aus der starken Behaarung der Patientin hervorgeht. Während bei dem von uns gefundenen 2. Wert eher der Progesteroneffekt zur Erhöhung des c-AMP Spiegels beigetragen haben dürfte.
Ebenso ist klar zu erkennen, daß bei den Patientinnen unter Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$, bei denen ein Zyklustag eruiert werden konnte, nur dann ein hoher c-AMP Wert in der 1. Zyklusphase gemessen wurde, wenn auch ein erhöhter 17-Keto-Wert im Urin festzustellen war. Bei den Patientinnen mit normalen 17-Ketosteroiden hingegen waren die c-AMP

Werte in der 1. Zyklusphase niedrig, was wir auf eine starke Suppression von LH und FSH durch Androcur$^{R}$ und Progynon C$^{R}$ sowie von ACTH und der NNR-Funktion durch Androcur$^{R}$ zurückführen, während sie in der 2. Zyklusphase, da jetzt nur noch Progynon C$^{R}$ verabfolgt wird, leicht ansteigen.
Für den starken Abfall des c-AMP Spiegels im Plasma unter Medikation dürfte insgesamt gesehen wohl die durch Androcur$^{R}$ hervorgerufene Beschränkung der Bildung von körpereigenem ACTH sowie eine Unterdrückung der NNR-Funktion ähnlich der von Glucocorticoiden maßgebend sein, wie auch am steilen Abfall der 17-Ketosteroide im Urin abzulesen ist.

## 4.10 : Circadiane Rhythmik des c-AMP Spiegels im Plasma bei Normalpersonen und bei endokrinologischen Erkrankungen unterschiedlicher Genese mit und ohne Therapie.

Die Rhythmusforschung der letzten Jahre hat neben einer Vielzahl circadianer Rhythmen im Plasma (so z.B. für Cortisol, ACTH, LH) auch eine solche Biorhythmik für c-AMP wahrscheinlich werden lassen.
So wird z.B. über eine tägliche Schwankung des c-AMP Spiegels in der Epidermis von Mäusen berichtet; ferner konnte im adrenalen Cortex eine circadiane Rhythmik festgestellt werden, die nach Denervierung in der hypothalamischen Region wieder verschwand. Desweiteren konnte von Murad and Pak (1972) und Hamadah et al (1974) eine circadiane Rhythmik von c-AMP im Plasma von Normalpersonen nachgewiesen werden.
Wir versuchten nun eine solche circadiane Rhythmik für c-AMP im Plasma auch an unserem Normkollektiv nachzuweisen und waren ferner an der Frage interessiert, ob sich eine solche bei den verschiedenen endokrinologischen Krankheitsbildern (mit und ohne Therapie) unserer Studie (wie Hirsutismus, Galaktorrhoe, Amenorrhoe etc.) verändern würde, wofür noch keine geeignete Literatur zum Vergleich vorliegt.
Für unser Normkollektiv konnten wir nun die Ergebnisse von Hamadah et al (1974), in dem von uns gemessenen Zeitraum, mit einem Ansteigen des c-AMP Plasmaspiegels in den Vormittagsstunden, einer Spitze um die Mittagszeit, einem anschließenden Abfall in den frühen Nachmittagsstunden und einem Tiefpunkt der c-AMP Konzentration gegen 16$^{00}$ bestätigen (jedoch geringe Fallzahl!).
Möglicherweise steht diese Beobachtung mit der Ausscheidung der 5ß- und 5$\alpha$-Pregnane im Zusammenhang, die ebenso wie die Synthese der Steroide einem tageszeitlichen Rhythmus, mit einem Maximum zwischen 9 und 12 Uhr, unterliegt (Träger, 1977).

Dies galt auch für den Personenkreis, der wegen eines ungeschützten Koitus um die Zyklusmitte (14. ± 2 Zyklustage) in unsere Sprechstunde kam. Nach der Injektion mit einer hohen Östrogendosis schien die circadiane Rhythmik für ca. 14 Tage zu verschwinden, und sich mit einem Tiefpunkt um die Mittagszeit und einem anschließenden Anstieg der c-AMP Konzentration in den Nachmittagsstunden geradezu umzukehren (jedoch geringe Fallzahl!).
Bei unseren Patienten mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe erhielten wir vor Behandlung eine steile Spitze der c-AMP Werte in den Nachmittagsstunden, was auf eine Phasenverschiebung der Kurve hindeuten könnte. Dieser Gipfel in den Nachmittagsstunden scheint dann unter CB 154 Therapie langsam zu verschwinden.
Bei 2 Patientinnen schließlich, bei denen unter CB 154 Therapie eine Ovulation ausgelöst werden konnte, hatte sich die circadiane Rhythmik des c-AMP wieder der unseres Normkollektivs angeglichen (geringe Fallzahl!).
Auch bei unseren Hirsutismuspatientinnen erhielten wir vor Therapiebeginn, sowie nach Absetzen der Therapie und anschließendem Wiederauftreten der Symptome, eine steile Spitze der c-AMP Werte in den frühen Nachmittagsstunden (gegen $15^{00}$) dem ein ebenso steiler Abfall um $16^{00}$ folgte. Die Kurve schien sich dann nach 3 Behandlungszyklen unter Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$ umzukehren (mit einem Abfall gegen $12^{00}$ und einem Anstieg der Plasmawerte in den Nachmittagsstunden). Der steile Gipfel gegen $15^{00}$ verschwand. Nach 9 Behandlungszyklen schienen die Werte in den Nachmittagsstunden weiter abzunehmen.

## ZUSAMMENFASSUNG

### Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma während des Menstruationszyklus:

In der hormonalen Konzentration im Plasma während eines normalen Menstruationszyklus sind zyklisch wiederkehrende Veränderungen zu beobachten. (Mitzyklischer hoher LH-Gipfel, zusammenfallend mit einer erheblich niedrigeren FSH Spitze, die über einen negativen feed-back durch $E_2$ ausgelöst werden, dessen Gipfel ungefähr 1 Tag vorher beobachtet werden kann). Progesteron und $E_2$ steigen dann stetig bis zum 22. Tag an um dann langsam bis zum 28. Tag abzufallen.
Diese Veränderungen bedingen einen sehr niedrigen c-AMP Spiegel im Plasma in der 1. Phase des Menstruationszyklus, auf den zum Zeitpunkt der Ovulation ein steiler Anstieg und darauffolgend bis zum 28. Tag ein bleibend hoher c-AMP Spiegel folgt.
Die Konzentrationsänderungen des c-AMP im Plasma dürften wesentlich über LH und FSH via c-AMP durch eine membranständige Adenylcyclase, sowie durch Hemmung der Phosphodiesterase durch Progesteron hervorgerufen werden. Durch das große Gefälle der c-AMP Konzentration im Intrazellulär-Extrazellulärraum wären die erhöhten Werte im Plasma erklärt.

### Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei monophasischen BT's unterschiedlicher Genese:

Bei monophasischen BT's erreichen die c-AMP Spiegel im Plasma in etwa die Höhe, die wir bei Normalpatienten in der 1. Zyklusphase gefunden haben. Eine zyklische Veränderung des c-AMP Spiegels war nicht zu beobachten, wir erklären dies mit einem sich weitgehend entsprechenden Hormonstatus der Patientinnen mit monophasischen BT's mit dem von Normalpersonen in der 1. Zyklusphase.

### Veränderungen des c-AMP Spiegels im Plasma unter Medikation mit Ovanon$^R$, Ovulen$^R$ und Kombiquens$^R$:

Bei Patientinnen unter hormonaler Antikonzeption wurden zu verschiedenen Zyklusphasen die c-AMP Spiegel im Plasma gemessen, um an einem Modellfall des Menstruationszyklus den Einfluß von Östrogen und Gestagen auf die c-AMP Spiegel untersuchen zu können. Dabei wurde deutlich, daß die c-AMP Werte im Plasma um so höher ausfielen, je höher die biologische Wertigkeit des Gestagens

des jeweiligen Präparates war und je länger Gestagen verabreicht wurde. Umgekehrt waren bei reiner, oder doch überwiegender Östrogenzufuhr, deutlich niedrigere c-AMP Spiegel im Plasma zu verzeichnen.

**Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion mit HMG und HCG:**

Zur Stimulierung des Follikelwachstums wird vorwiegend menschliches Menopausengonadotropin (HMG) injiziert, das aus einer Mischung von FSH und LH besteht. Sobald eine Stimulierung der Ovarien erfolgt ist, werden HCG-Präparate als LH-Ersatz injiziert. LH und FSH fördern gemeinsam die Östrogensekretion im Ovar. LH und HCG stimulieren die Progesteronproduktion im Corpus luteum und können reife Follikel zur Ovulation bringen. Wir nehmen nun an, daß durch die rasche Wirkung von LH und FSH via c-AMP und die Hemmung der Phosphodiesterase durch Progesteron der c-AMP Spiegel im Plasma ansteigt.

**Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion mit LRH/TRH:**

LH-RH bewirkt in der Hypophyse die Freisetzung der glandotropen Hormone LH und FSH, von denen bekannt ist, daß sie ihre Wirkung via c-AMP entfalten. TRH bewirkt die Freisetzung von TSH, das ebenfalls den c-AMP Spiegel erhöht.
Der steile Anstieg des c-AMP Spiegels im Plasma nach Gabe von 25 µg LRH und 200 µg TRH dürfte nach dem oben gesagten wohl auf den ebenso steilen Anstieg von LH, FSH und TSH, verstärkt durch einen Anstieg von Prol, $T_3$, $T_4$ sowie $E_2$ zurückzuführen sein; wobei sich im einzelnen nicht differenzieren läßt, welche Hormone einen wesentlichen Anteil am c-AMP Anstieg im Plasma haben.
Jedenfalls ist eine Ähnlichkeit des c-AMP Spiegels im Plasma bei Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe unterschiedlicher Genese nach Gabe von LRH/TRH mit dem c-AMP Spiegel im Plasma der 2. Zyklushälfte nicht zu übersehen. Im Gegensatz dazu findet man bei sekundärer Amenorrhoe unterschiedlicher Genese deutlich niedrigere c-AMP Spiegel im Plasma, die eher denen der 1. Zyklushälfte entsprechen.

Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Clomiphenbehandlung:

Clomiphen vermag bei einem hohen Prozentsatz amenorrhoischer Frauen eine Ovulation - wahrscheinlich über eine vermehrte Abgabe von releasing Hormonen im Sexualzentrum auszulösen. Es kommt zu einem, gegenüber der präovulatorischen Phase, steilen Anstieg von c-AMP im Plasma, der sich in eine frühe und in eine späte postovulatorische Phase weiter differenzieren läßt. Vor allem ist eine geradezu parallel laufende Abhängigkeit des c-AMP Spiegels im Plasma von der Progesteronkonzentration im Plasma festzustellen. Dieser Effekt dürfte wohl vor allem auf eine durch Progesteron erfolgende Hemmung der Phosphodiesterase zurückzuführen sein.

Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma nach Injektion einer hohen Östrogendosis um die Zyklusmitte ("morning after" Injektion):

Bei einem ungeschützten Koitus um die Zyklusmitte kann eine Schwangerschaft durch eine hohe Östrogendosis, die spätestens 24 - 36 Stunden nach erfolgter Ovulation gegeben wird, verhindert werden.
Dabei sinkt der c-AMP Spiegel im Plasma stark ab, was auf eine - auch von uns beobachtete - Hemmwirkung von Östrogen auf die Gonadotropine hindeutet. Da hohe Östrogendosen einen positiven feed-back auf Prolaktin haben, mag die gesteigerte Prolaktinsekretion diese Hemmung noch zu verstärken. Ferner dürfte am Absinken des c-AMP Spiegels im Plasma wesentlich auch die östrogenabhängige Vergrößerung des c-GMP Kompartimentes beteiligt sein, da sich die Mengen an c-AMP und c-GMP entgegengesetzt verändern.
Da sich gegenüber den positiven Korrelationen von c-AMP mit LH, FSH bzw. den negativen Korrelationen mit $E_2$ und Prol vor der Behandlung - nach der "morning after" Injektion keinerlei sinnvolle Korrelation zwischen c-AMP und den gesamten oben genannten Hormonen mehr herstellen läßt, scheint das hormonelle System für kurze Zeit völlig durcheinander zu geraten und sich erst im Laufe von 2 - 3 Wochen wieder einzupendeln, wie wir das ja auch z.B. beim verspäteten Einsetzen der Ovulation "post pill" oder bei Suppression der Hypophyse nach Cortisonbehandlung in Bezug auf ACTH beobachten.

Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma unter Behandlung mit dem Prolaktinhemmer CB 154:

Zwischen der Sekretion von LH und FSH einerseits und der von Prolaktin andererseits besteht ein gegenläufiges Verhältnis. Ferner ist bekannt, daß die Prolaktinsekretion durch Östrogen gefördert wird und Progesteron eine möglicherweise positiv rückkoppelnde Wirkung auf die Prolaktinsekretion ausübt. Die hohen c-AMP Werte im Plasma von Patientinnen mit Galaktorrhoe und sekundärer Amenorrhoe könnten dabei durch Prolaktin selbst, via c-AMP verursacht werden. Einen möglichen Effekt könnte auch die Androgenproduktion haben, die durch Prolaktin stimuliert werden soll. Der starke Abfall der c-AMP Konzentration im Plasma unter Behandlung mit dem Prolaktinhemmer CB 154, ergibt sich aus dem oben gesagten zwangsläufig.

Veränderung des c-AMP Spiegels im Plasma bei Hirsutismus unter Medikation mit Adrocur$^{R}$/Progynon C$^{R}$:

Die c-AMP Konzentration im Plasma erreicht bei Hirsutismus unterschiedlicher Genese sehr hohe Durchschnittswerte, die nach Medikation mit Androcur$^{R}$/Progynon C$^{R}$ sehr steil abfallen und sich dann - auch nach anhaltender Medikation - nur noch geringfügig ändern. Parallel zum Abfall der c-AMP Konzentration ist ein stetiger Abfall der 17-Ketosteroide im Urin zu beobachten. Der Abfall der c-AMP Konzentration scheint in erster Linie auf der verminderten Bildung von körpereigenem ACTH, sowie einer Unterdrückung der NNR durch Androcur$^{R}$ - ähnlich der nach Cortisonmedikation - zu beruhen. Ferner scheint in diesem Sinne eine direkte suppressive Wirkung des Androcur$^{R}$ auf die Androgenproduktion, verstärkend zu wirken. Einen weiteren Effekt dürfte auch eine Blockierung der androgenen Receptoren durch Cyproteronacetat, sowie eine Suppression von LH und FSH durch Progynon C$^{R}$ haben.

Circadiane Rhythmik des c-AMP im Plasma bei Normalpersonen und bei endokrinologischen Erkrankungen unterschiedlicher Genese mit und ohne Therapie:

Neben einer Vielzahl circadianer Rhythmen im Plasma scheint auch ein solcher Rhythmus für c-AMP im Plasma zu bestehen: und zwar für den von uns bestimmten Zeitraum mit einem Anstieg in den Morgenstunden und einem Gipfel um $12^{00}$ Uhr, mit einem darauffolgenden steilen Abfall und einem Tiefpunkt gegen $16^{00}$ Uhr. Diese Biorhythmik scheint sich bei den einzelnen, von uns untersuchten Krankheitsbildern (z.B. bei Hirsutismus, Galaktorrhoe, Amenorrhoe) umzukehren oder gänzlich zu verschwinden und nach erfolgreicher Therapie derselben, langsam wieder einzustellen.

Ardelt, W., Zykl. Adenosinmonophosphat; Prostaglandin E und die Aggregation menschlicher Blutplättchen.
Fortschr. Med. 95 : 366 - 370 (1977)

Bargmann, W., Das Zwischenhirn-Hypophysensystem.
Berlin: Springer 1954

Bennet,G.W., Edwardson,J.A., Holland,D.,Jeffcoate,S.L.: Release of immunoreactive luteinising hormone-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone from hypothalamic synaptosomes.
Nature 257 323 (1975)

Bloom, G., Field, J.B.: Effects of subunits of TSH Stimulation of c-AMP Accumulation in dog thyroid slices.
Endocrinology 92.1, 642 - 643 (1973)

Braun, T., Sepsenwol, S.: Stimulation of $^{14}$C-c-AMP Accumulation by FSH and LH in Testis from mature and immature rats.
Endocrinology 94.1, 1028 - 1030 (1974)

Brenner, R.M., Resko, J.A., West, N.B.: Cyclic changes in oviductal morphology and residual cytoplasmic estradiol binding capacity induced by sequential estradiol-progesterone treatment of spayed Rhesus monkeys.
Endocrinology 95, 1094 (1974)

Channing, C.P., Temporal effects of LH,HCG,FSH and dbc-AMP upon Luteinization of Rhesus Monkey Granulosa Cells in Culture.
Endocrinology 94.1, 1215 - 1218 (1974)

Chapuy, M.C., Meunier,P., Terrier,M., David,L., Vignon, G.: Effects Biologiques a court terme de la Calcitonine synthetique de saumon dans la maladie de Paget Influence de la Posologi.
Pathol.Biol. 23, 349 - 359 (1975)

Crouzet, J., Guillemant,S., Guillemant,J., Eurin,J., Bongini, M., Camus, J.P.: Dosage de l'AMP cyclic urinaire en Pathologie Phosphocalcique.
Rev.Rhum.mal Osteoartic. 42, 355-363 (1975)

Destel, G.W., Scheben, V., Schirazi, M., Hoffmann,G.: Bestimmung von c-AMP im Plasma während des Zyklus, der Schwangerschaft und in der Menopause. Arch.f.Gynäkologie 219, 602-603 (1975)

Donald, R.A., Espiner,E.A., Cowles, R.J.,Fazackerly,J.E.: The effect of cyproteron acetate on the plasma gonadotropin response to gonadotropine releasing hormone. Acta endocr. (Kbh.) 81, 680 (1976)

Donovan, B., Novotny, G.E.K.: Neuroendokrinologie der Säugetiere. Stuttgart, Thieme 1973

Droller, M.J., Thrombin induced platelet Prostaglandin and cyclic AMP Production and a possible intrinsic modulation of platelet Function. Scand.Journ.Haematol. 17, 167-178 (1976)

Dufan, M.L., Watangabe, K., Catt, K.J.: Stimulation of the c-AMP Production by the Rat Testis during Incubation with HCG in vitro. Endocrinology 92.1, (1973)

Dupont-Mairesse, N., von Sande, J., Roorick, J.: Mechanism of estrogen action. Independence of several responses of the rat uterus from the early increase in adenosin 3'5'cyclic monophosphate. I.Steroid-Biochem. 5, 173 (1974)

Ellsworth, L.R., Armstrong, D.T.: Luteinization of transplanted Ovarien Follicles in the Rat induced by the db-c-AMP. Endocrinologie 92.1, 840-842 (1973)

Everett, J.W.: The control of the secretion of prolactin. In: The Pituitary Gland Hrsg.: Harris, G.W. und Donovan,B.T. 2 166-194 (1966)

Ganong, W.F., Medizin.Physiologie.Hrsh.Auerswald W. 2.Auflage Berlin: Springer 1972

Gautvik, K.M., Kriz, M.: Stimulation of prolactin synthesis and of adenosine 3'5'cyclic phosphate formation by prostaglandins and thyroliberin in cultured rat pituitary cells.
Biochem. J. 156, 111 (1976)

Gitsch, E., Spona, J.: Luteinisierendes Hormon und Testosteron beim induz. Zyklus in Relation zum normalen Zyklus.
Arch.f.Gynäkologie 219, 593 (1975)

Goff, A.K., Mayor, P.W.: The effects of an ovulatory dose of HCG on preovulatory adenosine 3'5'-cyclic Monophosphate Concentrations in Rabbit Ovarien Tissue.
Biochem.Society Transactions
456-460 (1974)

Goff, A.K., Major, P.W.: Bovine luteal cyclic AMP and cyclic GMP phosphodiesterase activity. Sensitivity to various drugs and hormones.
FEBS Letters 61, 144 (1976)

Gorin, E. and Brenner,T.: Extracellular metabolism of cyclic AMP.
Biochim.Biophy. Acta 451, 20-28 (1976)

Griffiths, E.C., Hooper, K.C.: Competitive inhibition between oxytocin and luteinizing hormone releasing factor (LRF) for the same enzyme system in the rat hypothalamus.
Acta endocr. (Kbh.) 75, 435 (1974)

Guanuga, K.P., Menon, K.M.J.: Effect of catecholamine and ovarian hormones on cyclic AMP accumulation in rat hypothalamus.
Biochem.Biophys.Res.Commun. 54,
440 (1975)

Hamadah, K., Holmes, H., Parke, D.V.: Diurnal Variation of Urinary Adenosine 3'5'cyclic Monophosphate Content in Depressive Illness.
Biochem.Soc.Trans. 459-460 (1974)

Hamadah, K., Holmes, H., Stokes, M.: Variation in Urinary adenosin 3'5'c-AMP contend during the human menstrual cycle.
Biochem.Soc.Trans. 2, 461-462 (1974)

Häffele, R., Elsässer, F., König, A.: Cyproteron-acetat, Wirkung auf das hormonelle System bei Frauen mit Hirsutismus. Arch.f.Gynäkol. 219 579 (1975)

Hammerstein, J., Meckies, J., Leo-Rossberg,J., Moltz,L., Zielske,F.: Use of cyproterone acetate in the treatment of acne, hirsutism and virilism.J. J.Steroid Biochem. 6, 827 (1975)

Holmes, H., Hamadah, K.: Diurnal Variation of Plasma and Urinary Adenosin 3'5'-cyclic-Monophosphate Contents in Normal Human Subjekts. Biochem.Society Transactions 456-457 (1974)

Hooper, K.C., The effects of ovariectomy and injected östradiol monobenzoate on polypeptide metabolism in the hypothalamus. Biochem. J. 110, 151 (1968)

Hsueh, A.J.W., Peck, E.J., Clark, J.H.: Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone. Endocrinology 98, 438 (1976)

Jarlstedt, J., Nilson, L., Hamberger, L.: Effects of Gonadotropins and c-AMP on in vitro incorporation of H-uridine into RNA of the prepubertal rat ovary. Acta Endocrinologica 72 771-772 (1973)

Justisz, M., Berault, A., Theoleyre,M.: Cyclic AMP and the mechanism of action of gonadotropin releasing hormone (LH-RH). Ann.Biol.anim.Bioch.Biophys. 16, 205 (1976)

Keller, E., Dahlen, H.G., Friedrich, E., Bohnet,H.G, Schindler, A.E.: Human Pituitary Gonadotropin Index (HPGI).Statistische Auswertung von 413 LRH Tests bei normalen und amenorrh. Frauen unter besonderer Berücksichtigung der Plasma Östradiolwerte. Arch.f.Gynäkologie Bd. 219 287-288 (1975)

K e p p , R., Stämmler, H.J.: Lehrbuch der Gynäkologie 11. Auflage Stuttgart: Thieme (1974)

Kizer, J.S., Palkovits, M., Tappaz, M., Kebabian, J.: Distribution of releasing factors, biogenic amines and related enzymes in the bovine median eminence. Endocrinology 98, 685 (1976)

Krebs, E.G., Mechanismus der hormonalen Regulation durch c-AMP. Novo service (1972)

Kuehl, F.A., Ham,E.A., Zanetti, M.E., Stanford,C.H., Nicol, S.E., Goldberg, N.D.: Estrogen-related increases in uterine guanosine 3′5′-Cyclic monophosphate levels. Proc.Natl.Acad.Sci. 71, 1866 (1974)

Kuehl, F.A., Zanetti,M.E., Cirillo, V.J., Ham, E.A.: Estrogen-induced alterations in cyclic nucleotide and prostaglandin levels in target tissues. J.Steroid Biochem. 6, 1099 (1975)

Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 6. Auflage Stuttgart: Thieme 1974

Labrie, F., Pelletier, G., Lemay,A., Borgeat, P., Barden, N., Dupont, A., Savary, M., Cote, J., Boucher, R.: Control of protein synthesis in anterior pituitary gland. Acta endocr. (Kbh.) 74, Suppl. 180, 301 (1973)

Lebeau, N., Goldstein, J.: Urinary Cyclic Nucleotids during Pregnancy. Reprod.Endocrinology Pergamon Press 59-69 (1973)

Lilienfeld-Toal, H., Willms, B.: Urinary cyclic 3′5′-adenosine Monophosphat (c-AMP) in Diabetic subjects with and without Symptomatik Hypoglykämia and in normal subjekts with Insulin-induced Hypoglykämia. Horm.Metab.Res. 8 279-281 (1976)

Lisse, K., Schürenkemper, P.: Beziehungen zwischen dem ovariellen Steroidhormonstoffwechsel und den generativen Vorgängen im menschlichen Ovar im Verlauf des Zyklus. In Endocrinology of Sex, Dörner, G.(ed.) Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1974, p. 396

Mashiter, K., Mashiter, G.D., Field, J.B.: Effects of Prostaglandin $E_1$, Ethanol and TSH on Adenylate cyclase activity of Beef Thyroid Plasma Membranes and c-AMP Content of Dog Thyroid slices. Endocrinology 94.1, 370-372 (1974)

Means, A.R., Mac Dougall, E., Sonderling, T.R., Corbin, J.R.: Testikular adenosine 3'-5'-monophosphate dependent protein kinase regulation by follicle stimulating hormone. Journ.Biol.Chem. 249, 1231 (1974)

Meites, J., Lu, K.H., Wuttke, W.: Recent Studies on functions and control of prolactin secretion in rats. Rec.Progr.Hormone Res. 28, 471 (1972)

Meites, J., Control of prolactin secretion. Arch.Anat.micr.Morph.exp. 56 Suppl. 3-4 516-529 (1967)

Mendelson, C., Dufau, M., Catt, K.: Dependence of gonadotropine-induced steroidogenesis upon RNA and protein synthesis in the interstitial cells of the rat testis. Biochim.Biophys.Acta 411, 222 (1975)

Messerli, F.H., Kuchel, O., Tollis, G.: Effects of beta-Adrenergic blockade on plasma c-AMP and blood sugar response to glukagon and isoproterenol in man. Int.Journ.Clin.Pharmakol.Biopharm. 14, 189-194 (1976)

Miller, O.V., Gorman, R.R.: Modulation of Platelet cyclic nucleotide content by PG $E_1$ and the Prostaglandin endoperoxide PG $G_2$. Journ.Cyclic.Nucleotide Res. 2, 79-87 (1976)

Moguilevsky, J.A., Scacchi, P., Deis. R., Siseles,N.O.: Effect of melatonin on the luteinizing hormone release induced by clomiphene and luteinizing hormone-releasing hormone. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 151, 663 (1976)

Moyle, W.R., Ramachandran, J.: Effect of LH on Steroidogenesis and c-AMP Accumulation in rat leydig cell preparations in mouse tumor leydig cells. Endocrinology 93, 127-128 (1973)

Murad, P., and Pak, Y.: Urinary excretion of adenosine 3'5'-monophosphate and guanosine 3'5'-monophosphate.
N.Engl.J.Med. 286, 1382 (1972)

Nilsson, L., Selstam, G.: Effects of LH and HCG on the metabolism of the prepubertal rat ovary: stimulation of amino acid transport, protein synthesis, and glycolysis.
Acta endocr. (Kbh.) 78, 122 (1975)

Ojeda, S.R., Harms, P.G., Mc Cann, S.M.: Effekt of inhibitors of prostaglandin synthesis on gonadotropin release in the rat.
Endocrinology 97, 843 (1975)

Pasteels, J.L., Ectors, F.: Sensibilite de l'hypothalamus anterior a la progesterone et a la medroxyprogesterone.
Ann.Endocr. 29, 663-678 (1968)

R a o , C.V., Inhibition of ($^3$H) prostaglandin $F_{2\alpha}$ binding to its receptors by progesterone.
Steroids 27, 831 (1976)

Richter, R., de Grandi, P., Friedrich, E.,Keller,E., Schindler, A.E.: FSH-LH Quotient eumenorrhoischer Frauen nach iterativer LRH-Injektion.
Arch.f.Gynäkol. 219, 589 (1975)

Roberts, J.S., Mc Cracken, J.A.: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ production by the brain during etrogen-induced secretion of luteinizing hormone.
Science 190, 894 (1975)

Robinson, G.A., Butcher, R.W., Sutherland, E.W.: Cyclic AMP
Academic Press 419 (1971)

R y a n : Adenosin 3'5'monophosphate as an inhibitor of ovulation and reproduction.
Endocrinologie 98, 421 (1973)

Saito, T., Saxena, B.B.: Spezific receptors for prolactin in the ovary.
Acta.endocr. (Kbh.) 80, 126 (1975)

Samuelsson, B., Granström, E., Green, K., Hamberg,M., Hammarström, S.: Prostaglandins.
Ann.Rev.Biochem. 44, 669 (1975)

Shani, J., Sulimovici, S., Goldhaber, G.: Adenosine 3'5'c-Amp as a possible mediator in the proliferative effect on the pigeon crop sac. J.Endocr. 69, 169 (1976)

Snider, D.E., Parker, C.W.: Aspirin effects on Lymphocyte cyclic AMP Levels in normal human subjekts. Journ.Clin.Invest. 58, 524-527 (1976)

Stähler, E., Sturm, G., Daume, E.: Direktwirkung von Clomiphen auf das Ovar, untersucht am invitro perfundierten menschlichen Ovar. Arch.f.Gynäkol. 219, 585 (1975)

Staemmler, H.J.: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie 2. Auflage Stuttgart : Thieme 1969

Starup, J., Lebech, P.: The mechanism in inhibition of ovulation in oral contraception. Acta endocr. (Hbh.) 56, 188-190 (1967)

Tausk, M.: Pharmakologie der Hormone. Stuttgart : Thieme 1979

Tovey, K.C., Oldham, K.G., Witlean, J.A.M.: A simple direkt Assay for c-AMP in Plasma and other biological samples using an improved competitive protein binding techniqu. Clinica Chemica Acta 221-234 (1974)

Träger, L.: Steroidhormone 1. Auflage Berlin : Springer 1977

Tseng, L., Gurpide, E.: Induction of human endometrial estradiol dehydrogenase by progestins. Endocrinology 97, 825 (1975)

Ufer, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. 4. Auflage Berlin : de Gruyter 1972

Warberg, J., Eskay, R.L., Porter, J.C.: Prostaglandin-induced release of anterior pituitary hormones: structure-activity relationships. Endocrinology 98, 1135 (1976)

Wardlaw, S., Lauersen, N.H., Saxena, B.B.: The LH-HCG receptor of human ovary at varions stayes of the menstrual cycle. Acta endocr. (Kbh.) 79, 568-570 (1975)

Younglai, E.V.: Steroid produktion by the isolatet rabbit ovarian follicle III. Actinomycin D-intensive stimulation of steroidgenesis by LH. Endocrinologie 96, 468 (1975)

## LEBENSLAUF

Am 11.08.48 wurde ich, Dieter Kindler, in Urach geboren.

Vom 23.03.55 bis zum 23.03.63 besuchte ich die kath. Volksschule in Urach. Von 1963–66 erlernte ich den Beruf des techn. Zeichners bei der Gemeinnützigen Bezirksbaugenossenschaft "Ermstal" e.G.m.b.H. in Urach. Neben meiner berufl. Tätigkeit besuchte ich anschließend von 1966–68 die Abendrealschule in Reutlingen, die ich am 11.03.68 mit der "mittleren Reife" abschloß. Danach trat ich am 09.09.68 ins Kolping Kolleg am Collegium Ambrosianum in Stuttgart ein und legte an dieser Schule am 30.06.71 das Abitur ab.

Danach immatrikulierte ich mich am 10.09.71 im Fach Humanmedizin an der Universität Tübingen. Im Rahmen des Studiums legte ich am 12.09.72 das Vorphysikum und am 21.03.74 das Physikum ab; ferner am 11.04.75 den 1. Abschnitt, am 19.04.77 den 2. Abschnitt und nach Ableistung des Internatsjahres am Kreiskrankenhaus Reutlingen am 27.04.78 den 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Am 07.10.77 heiratete ich in Neckarsulm Gabriele Volk–Kindler geb. Volk.